

Contribution à l'étude
de
Cillopasteurella Pseudotuberculosis
(Bacille de Malassez et Vignal)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gilbert PERCEBOIS

Ancien Externe des Hôpitaux

Assistant au Laboratoire de Bactériologie et Parasitologie

Né le 1^{er} Novembre 1930, à METZ (Moselle)

Examineurs de la Thèse : { MM. HELLUY, Professeur Président
BEAU, Professeur }
de LAVERGNE, Maître de conférences agrégé . } Juges.
PIERSON, Agrégé }

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1961

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
Cilopasteurella Pseudotuberculosis
(Bacille de Malassez et Vignal)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555801_0009

Contribution à l'étude
de
Cillopasteurella Pseudotuberculosis
(Bacille de Malassez et Vignal)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 27 juin 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Gilbert PERCEBOIS

Ancien Externe des Hôpitaux
Assistant au Laboratoire de Bactériologie et Parasitologie

Né le 1^{er} Novembre 1930, à METZ (Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. HELLUY, Professeur	Président
		BEAU, Professeur	Juges.
		de LAVERGNE, Maître de conférences agrégé .	
		PIERSON, Agrégé	

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1961

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. BOUIN, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHHINSHOLZ, SANTENOISE,
CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL, FRANCK.

PROFESSEURS:

Anatomie	M. BEAU.
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique chirurgicale B	M. BODART.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique médicale infantile	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. VERMELIN.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de la tuberculose	M. LAMY
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie Thérapeutique et Climatologie ...	M. MERKLEN.
Hygiène et Médecine sociale	M. MELNOTTE.
Médecine légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation profession- nelle et sociale	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Stomatologie	M. HOUPERT.
Thérapeutique	M. LOUYOT.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physiologie	M. GRANDPIERRE.
-------------------	-----------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. RAUBER.
Obstétrique	M. HARTEMANN J.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	M. CAYOTTE.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE.
Chimie	M. PAYSANT.
Histologie	M. GRIGNON (délégué).
Hygiène	M. SENAULT.
.....	M. DEBRY.
Médecine	M. LAMARCHE.
Pharmacologie	M. HARTEMANN P.
Physique	M. MARTIN (délégué).



AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. SOMMELET.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSDIDIER (délégué).
Dermatologie	M. BEUREY.
Médecine	M. FAIVRE.
Médecine	M. DUREUX.
Médecine	M. LARCAN.
Médecine Infantile	M. PIERSON M.
Neurologie	M. ARNOULD G.
Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Obstétrique	M. RIBON.
Ophthalmologie	M. ALGAN.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie	M. PRÉVOT, chargé de cours.
Cardiologie	M. FAIVRE, Prof. agrégé.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU, professeur.
Gériatrie	M. HERBEUVAL, professeur.
Hématologie et transfusion sanguine	M. REMIGY.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Ophthalmologie	M. CORDIER, agrégé libre.
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J., professeur sans chaire.
Physiologie obstétricale	M. RICHON, agrégé libre.
Psychiatrie infantile	N.
Sémiologie et Propédeutique chirurgicales	M. ANDRÉ, agrégé libre.

AGREGES LIBRES

Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.
Obstétrique	M. RICHON.
Ophthalmologie	M. CORDIER.

ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Certificats d'études spéciales, diplômes et attestations d'études

Anatomie pathologique humaine	M. FLORENTIN, professeur.
Anesthésiologie	M. CHALNOT, professeur.
Bactériologie médicale et technique	M. BODART, professeur.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	M. HELLUY, professeur.
Cardiologie	M. MERKLEN, professeur.
Chirurgie générale	M. PERNOT, chargé de cours.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. CHALNOT, professeur.
Dermato-vénérologie	M. BODART, professeur.
Endocrinologie clinique	M. BEAU, professeur.
Génétique	M. BEUREY, agrégé.
Gynécologie	M. HARTEMANN P., agrégé.
	M. NEIMANN, professeur.
	M. BERTRAND, professeur.
	M. DELACOTE, chargé de cours.

Hématologie	M. MICHON, professeur.
Hématologie supérieure	M. REMIGY, chargé de cours.
Hydrologie et climatologie	M. MICHON, professeur.
Hygiène, action sanitaire et sociale	M. MERKLEN, professeur.
	M. MELNOTTE, professeur.
	M. SENAULT, agrégé.
	M. DEBRY, agrégé.
Electro-radiologie	M. ROUSSEL, professeur.
Médecine aéronautique	M. MERKLEN, professeur.
	M. GRANDPIERRE, professeur.
Médecine générale	M. KISSEL, professeur.
	M. MICHON, professeur.
	M. HERBEUVAL, professeur.
Médecine légale	M. HEULLY, professeur.
Médecine du travail	M. PIERQUIN, professeur.
Neuro-psychiatrie	M. KISSEL, professeur.
	M. ARNOULD G., agrégé.
	N.
	M. HACQUARD, chargé de cours.
Obstétrique	M. VERMELIN, professeur.
	M. HARTEMANN J., prof s. chaire.
	M. RIBON, agrégé.
Ophthalmologie	M. THOMAS, professeur.
	M. CORDIER, agrégé libre.
Oto-rhino-laryngologie	M. GRIMAUD, professeur.
Pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN, professeur.
	M. PIERSON M., agrégé.
Pneumo-phtisiologie	M. LAMY, professeur.
	M. BRIQUEL, chargé de cours.
Radiodiagnostic	M. ANTOINE, chargé de cours.
Rhumatologie	M. LOUYOT, professeur.
Sérologie	M. HELLUY, professeur.
Stomatologie	M. GOSSEREZ, professeur.
Urologie	M. GUILLEMIN, professeur.

Secrétaire: M. SEUROT.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A notre Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-R. HELLUY

Professeur de Bactériologie et Parasitologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a ouvert son Laboratoire et choisi comme Assistant. Durant deux années passées à ses côtés, nous avons bénéficié de sa bienveillance et de la sollicitude qu'il manifeste à l'égard de ses collaborateurs.

Nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude pour l'attention qu'il a bien voulu nous témoigner.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre fidèle dévouement.

A nos Juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAU

Professeur d'Anatomie
Chargé de Cours de Chirurgie et Orthopédie infantiles
Doyen de la Faculté de Médecine de Nancy
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger cette thèse. Nous avons pu bénéficier dès le début de nos études médicales de son Enseignement magistral et avons apprécié la distinction de son esprit. Nous avons eu l'honneur d'être son Externe.

Nous le prions de croire à notre respectueux attachement et à notre gratitude pour tout ce que nous lui devons.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. DE LAVERGNE

Maître de Conférences, Agrégé de Bactériologie

Il nous a confié ce travail qui lui tenait particulièrement à cœur, et nous l'en remercions.

Il nous a initié à la Biologie et depuis six ans, nous a prodigué sans réserve son appui et ses conseils. Nous lui devons le meilleur de notre formation de Biologiste.

Nous lui dédions ce travail avec l'expression de notre profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PIERSON

Professeur Agrégé de Médecine Infantile

Les circonstances n'ont pas permis que nous travaillions sous sa direction. Cependant, nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances et l'enthousiasme qu'il témoigne aux sciences biologiques.

Nous lui adressons nos remerciements et nos sentiments les plus respectueux.

A mon Ami

LE DOCTEUR J.-Cl. BURDIN

Médecin-Biologiste des Hôpitaux
Chef de Travaux de Bactériologie

*Sa gentillesse souriante n'a d'égale que
sa haute compétence professionnelle.
Nous nous honorons de pouvoir appré-
cier l'une et l'autre chaque jour. Nous
lui devons beaucoup et nous tenons à
lui exprimer ici la sincérité de notre
affection.*

*Que cette thèse lui soit un témoignage
de notre amitié.*

A mes Amis du Laboratoire Central des Cliniques

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. PAYSANT

Maître de Conférences Agrégé de Chimie

MADAME LE DOCTEUR S. GILGENKRANTZ

Biologiste-Assistante des Hôpitaux

LE DOCTEUR A. PETERS

Biologiste-Assistant des Hôpitaux

LE DOCTEUR J. DE WYN

*Qui tous participèrent à notre forma-
tion.*

*Qu'ils soient assurés de notre attache-
ment.*

MADAME LE DOCTEUR E. DUREUX

LE DOCTEUR A. RACADOT

MADAME LE DOCTEUR M. RENAUD

LE DOCTEUR G. PEROT

A mes Amis du Laboratoire de Bactériologie-Parasitologie

en particulier

LE DOCTEUR J. SCHMIDT

Assistant des Hôpitaux
Assistant de Bactériologie

LE DOCTEUR F. STREIFF

Assistant des Hôpitaux
Chef de Travaux de Parasitologie

MADemoiselle M. RACADOT

Interne en Pharmacie

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

C'est fortuitement qu'en 1883 MALASSEZ et VIGNAL (298-299) mirent en évidence le germe qui devait porter leurs noms. Rappelons brièvement comment le hasard et aussi le génie de ces chercheurs permirent la découverte de *C. pseudotuberculosis*.

A cette époque, R. KOCH venait de décrire l'agent de la tuberculose. Certains auteurs contestèrent le rôle de ce germe, qui n'était pas retrouvé constamment à l'examen direct dans les produits pathologiques.

MALASSEZ et VIGNAL s'intéressèrent à ce problème. Ils inoculèrent à des cobayes le broyat d'un nodule sous-cutané prélevé à l'avant-bras d'un enfant mort de méningite tuberculeuse. Six jours après l'inoculation, un animal mourut semblait-il de tuberculose généralisée. Du moins la présence de nodules sur les viscères (le foie et la rate surtout) paraissait le prouver. Cependant, l'examen microscopique de ces lésions ne montra pas le bacille de KOCH, comme les auteurs s'y attendaient, mais des « zooglées de microcoques ».

Au cours de réinoculations successives, ils obtinrent à l'examen direct et après culture, à la fois le bacille de la tuberculose, et ce germe nouveau disposé en amas dans les lésions.

Pour la première fois, était décrit et cultivé le germe qui devait être appelé *C. pseudotuberculosis* ou bacille de Malassez et Vignal. Toutefois, qu'on ne se méprenne pas ; ce germe n'a aucun lien avec le bacille de Koch et, en particulier, n'est pas acido-alcool-résistant. Par contre, ce bacille Gram négatif a des rapports très étroits avec le

Il est bien évident que la découverte de KNAPP orienta les recherches principalement dans ce domaine, mais n'y aurait-il pas de chapitre de pathologie médicale ou chirurgicale autre que celui-ci où puisse être incriminé le rôle de *C. pseudotuberculosis*.

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail :

1° Dans une première partie, les caractères du bacille de Malassez et Vignal: son aspect morphologique, ses propriétés culturales, son comportement biochimique, biologique et anté génique.

2° Dans une seconde partie, nous aborderons le pouvoir pathogène de ce germe chez l'animal et chez l'homme, et nous terminerons par une étude épidémiologique.

3° Enfin, dans une troisième partie, nous envisagerons les moyens biologiques qui permettent de poser le diagnostic de l'infection à *C. pseudotuberculosis* : isolement du germe, examen anatomopathologique, recherche des anticorps, mise en évidence de l'allergie.

Nous nous sommes attaché plus particulièrement à cette dernière recherche et nous avons été conduit à mettre au point un antigène que nous croyons intéressant.

Nancy. Juin 1961.

PREMIÈRE PARTIE

CARACTÈRES BACTÉRIOLOGIQUES

CHAPITRE I

NOMENCLATURE ET SYSTÉMATIQUE

Dans la sixième édition du « Bergey's Manual of determinative bacteriology » (25), le bacille de Malassez et Vignal est classé dans la famille des *Parvobacteriaceae* Rahn, tribu des *Pasteurellae*, genre *Pasteurella* Trévisan. A l'intérieur de ce genre le bacille de Malassez et Vignal ou *Pasteurella pseudotuberculosis* se sépare de *P. tularensis* par sa faculté de croître sur des milieux ordinaires et se distingue de *P. multocida*, *P. hemolytica* et *P. pestis* par sa mobilité.

Insistant sur ce dernier caractère, PREVOT a créé pour ce germe, le genre *Cillopasteurella*. Ce genre fait partie de la tribu des *Pasteurellae*, famille des *Parvobacteriaceae*, au même titre que les genres *Pasteurella* et *Malleomycès*. Dans ce genre, le seul microbe pathogène pour l'homme et les animaux est le bacille de Malassez et Vignal ou *Cillopasteurella pseudotuberculosis rodentium*.

Ces classifications ne sont pas admises par tous. En particulier, van LOGHEM (290) n'admet pas la réunion dans un même genre de germes aussi différents, selon lui, que *P. pestis* ou *C. pseudotuberculosis* et les autres *Pasteurellae*. Pour cet auteur, il y aurait lieu de créer un genre nouveau groupant le bacille de Yersin et le bacille de Malassez et Vignal qui présentent entre eux d'étroits rapports. Ce genre nouveau qu'il propose de nommer *Yersinia* s'opposerait aux *Pasteurella* proprement dites.

Dans un autre ordre d'idées, HAUPT (194), de même que van DORRSEN (118), ou THAL (423) auraient tendance à rapprocher le bacille de Malassez et Vignal des *Enterobacteriaceae*.

Nous adopterons la classification française de Prévot et nous appellerons donc le bacille de Malassez et Vignal *Cillopasteurella pseudotuberculosis rodentium* (*C. pseudotuberculosis*).

SYNONYMES

Depuis sa découverte en 1883, *C. pseudotuberculosis* reçut de nombreuses appellations, reflet des fluctuations des classifications ou des conceptions des auteurs concernant son action pathogène et ses aspects morphologiques.

Citons: *B. tuberculosis zoogleicae* (MALASSEZ et VIGNAL - 1883), *B. pseudotuberculosis rodentium* (PFEIFFER - 1889), Streptobacille de la pseudotuberculose (DORR), bacille de Malassez et Vignal, *B. tuberculosis* (EISENBERG - 1891), *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* (PREISZ - 1894), *Bacterium pseudotuberculosis* (MIGULA - 1900), *Corynebacterium rodentium* (BERGEY - 1923), *Corynebacterium pseudotuberculosis* (BERGEY - 1925) (TOPLEY et WILSON - 1931) *Corynebacterium pseudotuberculosis rodentium* (KELSER - 1933).

Il est important de mentionner que *Corynebacterium pseudotuberculosis ovis*, agent de la pseudotuberculose du mouton, décrit par NOCARD [1889] (330) et PREISZ [1894] (364) n'a aucune parenté avec le bacille de Malassez et Vignal; de même, *Corynebacterium pseudotuberculosis murium*, décrit par KUTSCHER [1894] (262) et BONGERT [1901] (43) chez la souris, n'est pas semblable à *C. pseudotuberculosis*. Ces deux germes sont des bacilles Gram positifs, proches parents du bacille de Loeffler.

CHAPITRE II

MORPHOLOGIE

1° *A l'état frais*

Cillopasteurella pseudotuberculosis est un petit bacille droit, aux extrémités arrondies, ne présentant ni spore, ni capsule. HARISIJADES (187) signale toutefois que la coloration par l'encre de chine permet de révéler l'existence d'une « enveloppe morphologiquement identique à celle d'une capsule ».

Il est susceptible de subir de grandes variations de formes et de dimensions et ce pléomorphisme est important à connaître. Selon la température à laquelle la culture a été incubée, selon la durée de cette incubation, la nature du milieu de culture, on observe des formes coccoïdes ou ovoïdes ou des formes bacillaires. Déjà apparent en milieu ordinaire, ce phénomène est surtout marqué en cultivant le germe sur gélose à 3 % de chlorure de sodium. Les dimensions peuvent varier ainsi de 0,8 à 2 μ de longueur sur 0,4 à 0,8 μ de largeur.

KNAPP (243) trouve souvent des formes bacillaires ovoïdes ou coccoïdes en milieu liquide. Les dimensions s'accroissent quand le milieu de culture vieillit et de coccoïdes, les germes deviennent bacillaires. Des conditions défavorables de culture entraînent l'apparition de formes d'involution. Le germe devient filamenteux, atteignant jusqu'à 6 fois sa longueur initiale, et des images supplémentaires naissent sous forme de renflements aux extrémités ou au milieu du corps microbien.

La disposition des éléments n'a rien de caractéristique. Ils sont isolés ou groupés en amas ou en courtes chainettes; cette dernière forme est peu fréquente bien qu'elle ait pu constituer, autrefois, une dénomination du germe (Streptobacille de Dorr).

2° Mobilité

On crut longtemps que ce germe était immobile. Toutefois, en 1901, KOSSEL et OVERBECK (252) montrèrent que trois souches de *C. pseudotuberculosis*, immobiles à 37° C sont animées de mouvements si leur culture est faite à 22° C. Ces constatations furent confirmées par la suite, en particulier par BURKHARDT* (1914) et HENSCHEN* (1918). ARKWRIGHT (4). SCHUTZE (409), LEVINTHAL (287), KAUFFMANN (231) retrouvèrent cette influence de la température d'incubation sur la mobilité des éléments en culture. WEITZENBERG (465) chercha qu'elle était la température optima pour obtenir des formes mobiles, et montra qu'il fallait cultiver le germe à 22° C. Ainsi une souche immobile à 37°, transportée à 22° C, présente des éléments mobiles déjà après quelques heures.

BOQUET (47 - 51) pratiqua l'expérience inverse. Inoculant 4 ml d'une culture mobile, par voie intrapéritonéale au cobaye, il trouva, une heure après, des formes immobiles dans l'exsudat péritonéal. De même *in vitro*, une culture mobile à 22° perd sa mobilité si elle est transportée à 37° C. A quoi attribuer ces faits? BOQUET pensait qu'il fallait incriminer la phagocytose, au moins *in vivo*. KNAPP (240) attribue cette action *in vivo* à la température corporelle, par analogie à ce qui se passe *in vitro*.

Etudiant également cette question, PRESTON et MAITLAND (365) pensent que lorsque les cultures faites à 37° C sont transférées à 22° C et apparaissent alors rapidement mobiles, ceci est dû à un développement des cils, qui se fait sans qu'il y ait nécessairement de divisions cellulaires.

* Cités par KNAPP (243).

Cherchant à expliquer la perte de la mobilité par le passage de 22° C à 37°, passage qui s'accompagne d'une forte mortalité, ils ne réussissent pas à montrer une influence du pH du milieu, du moins dans les limites de leur expérimentation (c'est-à-dire de pH 5,5 à pH 9), ni à mettre en évidence l'existence d'une diastase extracellulaire qui lyserait le flagelle à 37°. La température critique de passage d'une forme à l'autre se situe vers 30° C.

D'un point de vue pratique, cette mobilité n'est pas toujours facile à mettre en évidence.

WEITZENBERG (465) étudiant 25 souches de *C. pseudotuberculosis* les trouva toutes mobiles, certes, mais à des degrés divers; et si certaines l'étaient sans ambiguïté, il fallait pour d'autres, plusieurs examens successifs avant de pouvoir conclure.

FAVORISSOVA (137) par la méthode de LEVINTHAL ou sur des préparations en goutte pendante, vérifie la mobilité de 17 souches de *C. pseudotuberculosis* cultivées à 14-16°. Mais elle note toutefois que des souches, conservées au laboratoire, ont perdu cette mobilité et qu'il faut, pour la retrouver, avoir recours à des repiquages successifs à température ambiante, et en utilisant une gélose molle ou un bouillon au sérum.

SEAL (415) pour permettre de conclure plus facilement, propose, à la place de l'examen microscopique, la culture en piqure sur gélose molle incubée à une température égale ou inférieure à 25° C. Ainsi, la mobilité de *C. pseudotuberculosis* se manifeste par un aspect arborescent de la culture.

PRESTON et MAITLAND (365) obtiennent une culture diffuse en tubes Craigie incubés à 22°, plus ou moins lente à apparaître selon la consistance de la gélose, les délais variant de 1 à 4 jours.

KNAPP (240) montre que les souches, même réputées immobiles, le sont si on pratique la recherche selon certai-

nes conditions. Dans le cas de cet auteur, l'utilisation du tube en U de BADER permet de conclure positivement.

BEERENS (21), à propos d'une souche d'origine humaine, constata une mobilité en gélose molle à la température du laboratoire, mais d'apparition tardive (3-4 jours) et disparaissant à 37° C.

MOLLARET (316) par contre, nota une mobilité nette dès l'isolement de deux souches d'origine humaine.

En conclusion, toutes ces études nous montrent que le germe est mobile lorsqu'il est cultivé à la température de 22° C et perd cette mobilité par incubation à 37° C.

3° *Flagelles*

Il est admis que la mobilité du bacille de Malassez et Vignal est due à l'existence de flagelles; mais des controverses persistent, quant au nombre et à la disposition de ces cils. Il semble que des conditions peu étudiées doivent intervenir (nature du milieu, pH, température...) et leur connaissance permettra peut-être d'accorder des conceptions divergentes jusqu'alors.

Le premier, KLEIN en 1899 (234) trouva un ou deux flagelles terminaux (imprégnation argentique).

BYLOFF (68) pense qu'il n'y a qu'un seul flagelle terminal, plus court que le bacille (méthode de ZETTNOW)*; BURCKHARDT (1914), conclut de ses recherches que la majorité des formes bacillaires sont sans cil, mais une partie en possède un à trois, rarement quatre, courts et péritriches.

PLASAJ (357) ne décrit qu'un seul cil, mais extrapolaire. LEVINTHAL (287), utilisant la coloration de ZETTNOW, décrit un cil unique ou une touffe de flagelles à un pôle ou rarement aux deux. WEITZENBERG (465) trouva un à deux flagelles polaires et parfois jusqu'à six flagelles péritriches (méthode de ZETTNOW). ROQUET (47) (51) décrit

* *Z. Hyg. Infektkr.*, 1918, **85**, 17.

des formes bacillaires ayant le plus souvent un unique cil polaire, et quelques éléments à quatre à cinq flagelles extrapolaires (coloration de LEVENSON)* — utilisation du milieu synthétique de SAUTON dans lequel la glycérine est remplacée par 2 0/00 de glucose).

PRESTON et MAITLAND (365) trouvent qu'en gélose, à 22° C, à côté de quelques éléments possédant jusqu'à six flagelles, les formes les plus fréquentes n'ont qu'un à deux cils, alors qu'en bouillon, la disposition est péritriche (coloration de CONN et WOLFF)**.

4° Coloration

Ce germe ne reste pas coloré par la méthode de Gram, et prend facilement tous les colorants d'aniline. Dans les produits pathologiques ou les cultures jeunes, les microbes apparaissent sous forme de bâtonnets droits, aux extrémités arrondies bien colorées, encadrant un espace clair central: c'est l'aspect bipolaire typique, obtenu en particulier par la thionine phéniquée.

Dans les cultures jeunes, l'aspect morphologique est plus polymorphe: on retrouve à la fois des formes bacillaires et coccobacillaires.

Dans les cultures âgées ou en état de dégénérescence, la coloration n'est plus homogène à l'intérieur du même élément bactérien [MOSS et BATTLE (324); BLAXLAND (40)].

Coloration du germe dans les frottis et les coupes

On retrouve, rapportée dans les observations de Malassez et Vignal et de plusieurs auteurs classiques (ZLATOGOROFF (475), SAISAWA (394), ROMAN (379), UMLAUFT (448), etc...), la découverte du germe à l'examen de coupes d'organes. Il semble que les auteurs modernes obtiennent beaucoup plus difficilement des résultats semblables. Cela peut

* *Ann. Inst. Pasteur*, 1936, **56**, 634.

** *J. Bact.*, 1938, **36**, 517.

tenir au matériel étudié (ganglions) qui diffèrent actuellement des lésions viscérales classiques.

COOK (91) rappelant qu'il est très difficile de distinguer *C. pseudotuberculosis* dans les frottis et les coupes d'organes, préconise une coloration spéciale, basée sur la légère acidorésistance de ce germe.

Cet auteur conseille de fixer le frottis par une chaleur douce, puis de colorer pendant 30 minutes dans une solution normale de Fuch sine phéniquée à 1 %, diluée au 1/10 avec de l'eau du robinet, au moment de l'emploi. Le frottis est décoloré ensuite pendant 30 secondes par une solution d'acide acétique à 0,5 %, puis recoloré par le bleu de méthylène pendant 10 à 15 secondes. Par cette méthode, le cytoplasme cellulaire et les débris de cellules sont bleus; les noyaux cellulaires et *C. pseudotuberculosis* sont rouges. PILET (353) reconnaît une valeur certaine à cette méthode; toutefois il conseille de faire agir l'acide acétique plus de 30 secondes.

Utilisant les méthodes classiques, DESTOMBES (108) n'a vu qu'une fois des amas microbiens sur une coupe de ganglion. La richesse en était d'ailleurs exceptionnelle, car les bacilles étaient visibles, même par simple frottis. Toutefois, l'auteur s'empresse de préciser que ce fait est unique et qu'il n'a jamais réussi à colorer le bacille de Malassez et Vignal sur d'autres coupes ganglionnaires. MAIR et coll. (297) trouvèrent cette bactérie, une fois, à l'examen direct de coupes ganglionnaires colorées par la méthode de COOK et également par le GRAM.

5° *Les anticorps fluorescents*

La technique des anticorps fluorescents développée par COONS et coll. permettrait peut-être, dans le cas d'affections à *C. pseudotuberculosis*, de retrouver plus facilement le germe au niveau des frottis ou des coupes d'organes ainsi que dans les selles.

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS CULTURALES

A. — Conditions d'incubation

1° *Influence de l'oxygène atmosphérique*

Le bacille de Malassez et Vignal est un aéro-anaérobie facultatif. Il a, dans les conditions d'anaérobiose, tendance à se dissocier et à donner naissance à des formes rugueuses « R ».

2° *Température d'incubation*

D'après WILSON et MILES (467), les températures limites de viabilité sont 4° et 43° C. Toutefois, TUMANSKY (441) et ZLATOGOROFF (475) pensent que la culture est possible jusqu'à 0°. Les opinions des auteurs diffèrent pour préciser la température optimum de croissance. A 37°, la culture est rapide, mais le germe est immobile et il a tendance à former des colonies rugueuses. A des températures plus basses, 22 à 28°, la culture est certes plus lente, mais les bacilles sont mobiles, restent en phase « S » et conservent leur patrimoine antigénique [BURROWS et BACON (66)].

3° *Influence du pH*

a) Sur le développement du germe

Selon DUMAS (124), le germe ne se multiplie pas au-dessous de pH 6,5, et au delà de pH 9. Le pH optimum de

croissance semble être compris entre pH 6 et pH 8. Toutefois, KNAPP (243) estime que la culture est possible à partir de pH 5,2 jusqu'à pH 10.

b) Sur la mobilité

Le meilleur pH pour obtenir des souches mobiles (toutes conditions de température étant par ailleurs respectées) est de 7 à 7,3 [BOQUET (47) (51); PRESTON et MAITLAND (365)].

B. — Les milieux de Culture

C. pseudotuberculosis pousse facilement sur les milieux ordinaires, le plus souvent, en 24 ou 48 heures.

1° Gélose ordinaire

La culture est facile sur ce milieu. En 24 heures, apparaissent des colonies rondes, saillantes, lisses, claires et transparentes. Leur diamètre peut atteindre 1 mm. Puis, en 48 heures, elles s'opacifient; le centre devient jaunâtre ou grisâtre, acuminé. La périphérie ressemble à un voile clair ou granuleux.

2° En gélose profonde

La culture est possible et donne lieu à la production de petites colonies rondes, réparties dans toute la hauteur du tube, mais plus nombreuses dans la zone d'aérobiose.

3° Bouillon ordinaire

Dans ce milieu, le développement se fait sous deux aspects différents :

— soit un trouble uniforme, diffus, apparaissant dès les 24 premières heures, que l'incubation se fasse à 37° C ou à 22° C. Au bout de 48 heures environ, il se forme

en surface un anneau blanchâtre, adhérent aux parois, tombant au fond du tube par agitation et un dépôt granuleux, fait de corps microbiens sédimentés, existe après quelques jours.

— soit un dépôt en mie de pain, surmonté du bouillon qui reste limpide. Cet aspect est surtout fréquent quand la culture est faite à 37° C.

Les milieux sont alcalinisés à la suite de la production d'ammoniaque par le germe.

Dissociation en formes lisses et rugueuses

Comme de nombreux germes microbiens, *C. pseudotuberculosis* a la propriété de se dissocier en formes lisses et en formes rugueuses.

Ce fait fut rapporté déjà par KAKEHI (1915-1916) (227) qui nota les aspects dissemblables de cultures en bouillon. La forme lisse cultivant en troublant uniformément le milieu; la forme rugueuse étant responsable de l'aspect en dépôt au fond d'un liquide resté clair.

La distinction sur gélose fut faite par RAERMISCH* (1921), puis par ZLATOGOROFF et MOGHILEWSKAJA (476). Ces auteurs repiquèrent sur gélose une vieille culture de *C. pseudotuberculosis* en bouillon. A côté des colonies (S) lisses, rondes, luisantes déjà décrites, ils notèrent la présence de colonies plates, ternes, plissées, limitées par un bord irrégulier, crénelé: les colonies rugueuses ou (R).

BOQUET (49) (51) constata que par simple vieillissement en bouillon Martin, le bacille de Malassez et Vignal a tendance à se dissocier en phases « R » et « S ». Pourtant, cette faculté varie avec les souches. Certaines sont facilement dissociables et donnent naissance à des variantes stables, d'autres donnent des variantes instables. Ces dernières appartiennent aux souches isolées récemment. A l'opposé, deux vieilles cultures se présentèrent d'emblée en phase « R ».

* Cité par BOQUET (51).

Par ailleurs, les colonies en phase « R » sont stables *in vitro*, alors que celles en phase « S » ont tendance à donner des formes « R » par vieillissement.

Enfin, inoculées à un animal, ces souches ne subissent pas de modifications: on les retrouve selon la phase sous laquelle elles ont été inoculées.

La composition du milieu de culture joue un rôle dans cette dissociation. La présence de peptone MERCK permet une prédominance de colonies « S », alors que la peptone de WITTE favorise la formation de colonies « R ».

Comme cela est connu pour d'autres micro-organismes, *C. pseudotuberculosis* est formé de colonies autoagglutinables en eau physiologique quand il est en phase « R », alors qu'en phase « S » les colonies donnent des suspensions stables dans les mêmes conditions.

4° En eau peptonée

La culture est possible, mais moins abondante et moins rapide que sur bouillon.

5° Sur pomme de terre

Le germe se développe lentement, en formant un enduit jaunâtre qui devient brun après quelques jours.

6° Culture en milieux « hostiles »

a) milieux biliés:

BOQUET (51) rapporte que la prolifération du germe est encore possible avec 6 % de bile dans le milieu, mais la destruction du germe débute lorsque la concentration atteint 30 %.

Pour KNAPP (243), des cultures maintenues 4 semaines à 37° dans des milieux contenant 50 % de bile, ne se développent pas mais ne sont pas lysées car repiquées en milieux neufs, elles donnent naissance à une culture.

Enfin, BEERENS (21) utilisant un bouillon bilié à 40 % n'obtient pas le développement de sa souche.

b) milieux hypersalés :

L'adjonction aux milieux de culture de chlorure de sodium à une concentration d'environ 30 à 40 % inhibe le développement du germe, à 37° C. SKORODUMOFF et SOMOROWITSCH (418) tentèrent d'utiliser cette faculté pour différencier *C. pseudotuberculosis* de *P. pestis* par culture sur des milieux contenant 60 à 100 g de ClNa par litre. A 22° C, toutefois, il y a une multiplication possible, mais elle est peu marquée et elle aboutit à la formation de germes à morphologie dite de dégénérescence (formes filamenteuses, bulleuses, en massue, en haltères et dont la coloration est hétérogène).

7° Milieux spéciaux

L'utilisation de ces milieux ne se justifie que dans le cas particulier d'isolement de *C. pseudotuberculosis* à partir d'un matériel où sa présence éventuelle risque d'être masquée par la prolifération d'autres micro-organismes plus abondants ou de multiplication plus rapide. Ainsi ces milieux pourraient présenter un intérêt certain pour la recherche du bacille de Malassez et Vignal dans les selles.

Le milieu de LEIFSON (désoxycholate - citrate - agar) recommandé par THAL et CHEN (426), par BALTHAZARD et coll. (11) pour différencier *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis* ne permit pas à KNAPP (243) d'isoler ce dernier à partir de matériel humain. Toutefois, THAL et CHEN estiment que ce milieu est favorable à *C. pseudotuberculosis* et permet sa séparation d'un matériel plurimicrobien. Les colonies de *C. pseudotuberculosis* apparaissent grosses et opaques, le milieu devenant jaune.

De même, avec le milieu de WILSON-BLAIR (sulfate de Fer - bismuth) PIECHAUD (352) ne put obtenir de culture avec une souche de *C. pseudotuberculosis* d'origine humaine. KNAPP (243) n'obtint de résultats que par ensemencement massif.

Sur le milieu d'ENDO (lactose-sulfite), KNAPP (243) obtint à 22° C une culture acceptable sans modification de coloration du milieu. Si l'incubation se fait à 37° C, la culture semble inhibée et la dissociation en formes « R » est favorisée. KNAPP (245) recommande ce milieu pour l'isolement de *C. pseudotuberculosis* à partir d'un matériel plurimicrobien.

Beaucoup plus intéressant semble être l'emploi du milieu préconisé par MORRIS.

MORRIS (322) réussit à mettre au point différents milieux sélectifs en vue de l'isolement de diverses Pasteurelles de milieux contaminés. En ce qui concerne *C. pseudotuberculosis*, cet auteur a obtenu des résultats très intéressants par culture sur un milieu ainsi composé: à un milieu de base gélosé contenant de l'extrait de viande de bœuf et du sang de mouton (5 %), MORRIS ajoute:

10 µg/ml de novobiocine,
5 µg/ml de tellurite de potassium,
5 µg/ml d'érythromycine,
100 µg/ml d'actidione.

CHAPITRE IV

CARACTÈRES BIOCHIMIQUES

1° *Action sur les glucides*

Agent actif de fermentation glucidique, *C. pseudotuberculosis* acidifie les milieux sans produire de gaz. Il attaque régulièrement les sucres suivants : adonite, arabinose, esculine, galactose, glucose, glycérine, lévulose, maltose, mannite, mannose, mélibiose, rhamnose, salicine, tréhalose et xylose.

Par contre, il est inactif vis-à-vis des corps suivants : dulcité, érythrite, glycogène, inosite, inuline, lactose.

Enfin, son action est irrégulière en présence de : amygdaline, amidon, dextrine, raffinose, saccharose, sorbite.

A ce point de vue, HASSIG et coll. (192) décrivent deux souches d'origine humaine atypiques : attaquant saccharose et sorbite et laissant intacts rhamnose et xylose.

L'attaque du saccharose est exceptionnelle. Elle a été retrouvée toutefois par URBAIN et NOUVEL (450), VERGE et coll. (457), MOSS et BATTLE (324) (souche New-Orléans), WILSON et MILES (467).

L'attaque de l'esculine, déjà notée par JAMIESON et SOLTYS (222) (1 souche), par TUMANSKY (446) (10 souches), et par JOUBERT et OUDAR (226) (1 souche), fut étudiée systématiquement par PARNAS (344) (45 souches) et par H. MOLLARET (320) (327 souches). Rapidement, toutes les souches attaquent ce sucre, soit en bouillon à la concentration de 1 %, soit en gélose à la concentration de 1 o/oo.

2° Pouvoir protéolytique

Il en est dépourvu :

a) ensemencé en piqure sur gélatine, *C. pseudotuberculosis* se développe, sans provoquer de liquéfaction.

b) *sérum coagulé* : le germe cultive sans modifier le milieu.

c) *lait tournesolé* : la culture se fait en entraînant rapidement une alcalinisation.

— le petit lait tournesolé subit d'abord une acidification, puis secondairement, une alcalinisation.

3° Uréase

L'hydrolyse de l'urée a été mise en évidence, en particulier par FAUCONNIER (136). Etudiant 24 souches issues de mammifères (2 souches d'origine humaine) et 9 d'origine aviaire, cet auteur remarque une hydrolyse rapide de l'urée en milieu synthétique de Fergusson ou dans le milieu urée-tryptophane de Roland-Bourbon, pour toutes les souches sauf deux d'origine aviaire.

Bien qu'il existe quelques exceptions [FAUCONNIER (136), HASSIG et coll. (192)] on peut considérer que l'hydrolyse de l'urée est un caractère constant. THAL et CHEN (426) trouvèrent une réponse constamment positive à ce test en étudiant 204 souches de *C. pseudotuberculosis*. MOLLARET (320), soumettant 327 souches à ce test, trouva une réponse constamment positive avec le bouillon placenta-urée (Sohier) et de rares exceptions en utilisant les milieux urée-indole, milieu de Fergusson et milieu de Christensen.

4° Propriétés biochimiques diverses

— la recherche de l'indole est toujours négative.

— *C. pseudotuberculosis* produit irrégulièrement du SH₂ sur gélose au plomb, exceptionnellement sur milieu de Kligler.

— la réaction de Voges Proskauer est négative, celle du rouge de méthyle positive.

— la réaction de la catalase est positive.

— le germe ne cultive pas en présence de cyanure de potassium (épreuve de Braun) [KNAPP (245); LINDENMANN (289); MOLLARET (320)].

— il ne peut utiliser le citrate de sodium comme seule source de carbone [PIECHAUD (352); KNAPP (243); MOLLARET (320)]. Toutefois, MOLLARET constate une culture tardive quand l'incubation est faite à 18 ou 27°.

— cultivé sur gélose au sang de lapin, de cheval ou de mouton, le germe est dénué de tout pouvoir hémolytique.

— *C. pseudotuberculosis* réduit le bleu de méthylène; par contre, il n'entraîne pas de réduction du rouge neutre.

— vis-à-vis des *nitrate*s, l'aptitude à réduire les nitrates du milieu en nitrites et en acide nitreux est diversement admise.

Certains auteurs pensent que le bacille de Malassez et Vignal est habituellement incapable de produire des nitrites. PETRAGNANI (348) parmi d'autres, voit dans ce comportement un moyen de différencier *C. pseudotuberculosis* de *P. pestis*.

Pourtant d'autres auteurs, en particulier Fusco (cité par POLLITZER (360) affirment que ce germe produit des nitrites décelables par le réactif de Griess, dans des cultures en bouillon de 24 h ou dans l'eau de condensation des tubes de gélose. KONOVALOVA (250), sur dix souches de *C. pseudotuberculosis*, en trouve deux donnant une réponse positive quand elles sont cultivées sur un bouillon sans nitrate. Ces dix souches cultivées sur un milieu liquide contenant 0,1 % de nitrate de potassium, se montrent réductrices vis-à-vis de ce corps. BRIGHAM et RETTGER (61) estiment que les deux agents microbiens sont actifs vis-à-vis des nitrates. GIRARD (149) rapporte le cas d'une souche parmi huit réduisant légèrement les nitrates en nitrites.

Une explication à ces opinions contradictoires peut être trouvée dans les conclusions de DEVIGNAT (109):

- *C. pseudotuberculosis*, comme *P. pestis* (*P. antique* et *orientale*) produit des nitrites par réduction des nitrates de potassium ajoutées à de l'eau peptonée à raison de 1 : 100. Cette réaction est suivie par le réactif de Griess. A l'inverse, les souches pesteuses (*médiévales*) ne le font pas.

- toute différente est l'action de ces germes en ce qui concerne la production d'acide nitreux en bouillon ordinaire dépourvu de nitrates ou dans l'eau de condensation des cultures sur gélose inclinée. La réaction contrôlée par le réactif de Griess est positive pour *P. pestis* (*antique* et *orientale*), négative pour *C. pseudotuberculosis* et *P. pestis* (*médiévale*).

Pour GIRARD, *C. pseudotuberculosis* pourrait, dans certains cas, dénaturer les protéines du milieu et aboutir ainsi à la formation d'ions nitreux décelables par le réactif de Griess.

CHAPITRE V

RÉSISTANCE AUX AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

1° *Agents physiques*

Il est intéressant de préciser la résistance du germe à la chaleur. Quelques auteurs l'ont étudiée, mais leurs conclusions ne sont pas toujours concordantes.

SAISAWA (395) pense qu'un chauffage d'une demi-heure à 60° permet la destruction du germe en suspension dans un liquide. MESSERSCHMIDT et KELLER (308) préconisent une température de 66° pendant 10 minutes. L'opinion de SABIN (388): 60 à 80° pendant 10 minutes, se rapproche de celles de TRUCHE et BAUCHE (137): 10 minutes à 80° ou de ZLATOGOROFF (475), 8 minutes à 60° C ou 15 minutes à 57° C. La chaleur humide à 100° tue le germe en 10 minutes (de BLASI) (39) (TRUCHE), ou 30 à 40 secondes (SABIN). KNAPP (243) pense que le germe en suspension en eau physiologique supporte un chauffage de 80° pendant 5 minutes ou de 70° pendant 10 minutes, alors qu'une température de 50 à 60° doit être poursuivie pendant 1 heure et demie.

De notre côté, nous avons constaté que les germes en suspension en eau physiologique chauffés une demi-heure à 55-60° ne sont pas entièrement détruits, une culture est encore possible bien que lente et discrète, à partir des éléments qui ont résisté. Un chauffage d'une heure à la même

température détruit tous les germes et nous n'avons jamais eu de culture positive en ensemençant ces produits, même en maintenant les milieuxensemencés à l'étuve pendant plusieurs jours.

Il est intéressant également de connaître la résistance du germe en culture ou dans les produits pathologiques. Ce germe est viable très longtemps, seule sa virulence s'atténue. Sa conservation est meilleure si la température est basse, le germe résistant bien au froid.

MERLINI (307), en 1938, retrouva une souche mise en tube scellé en 1902 et qui avait conservé sa vitalité. MEYER (309) observa également une survivance se comptant par années. MOSS et BATTLE (324) constatent que dans les produits pathologiques, le bacille de Malassez et Vignal résiste 16 à 18 jours à une température de 40°. KNAPP conserve le germe à 22°: 10 à 18 jours; à 37°: 3 à 5 jours; à 46°: 1 à 2 jours seulement; alors que dans les viscères portés à + 2°, le germe persiste au moins 3 mois.

Dans un autre ordre d'idées, certains auteurs ont recherché la résistance du germe aux conditions naturelles. En particulier de BLASI (39) constate que la mort du germe ne survient qu'après une exposition de 4 à 6 heures à la lumière solaire ou 4 à 6 jours à la lumière diffuse. SAISAWA (395) expose les germes étalés sur une lame à la lumière directe du soleil et constate une destruction après une demi-heure d'exposition; à la lumière indirecte (dans une pièce), le germe résiste 8 heures; à l'ombre de la pièce, il peut encore croître après 20 heures. Enfin, portés au dessiccateur, les germes perdent toute vitalité après 5 heures.

2° Action des antiseptiques

Le phénol à 1 % tue le germe en 5 minutes, alors qu'à 2 %, il suffit de 2 minutes [SAISAWA (395)]. Pour TRUCHE et BAUCHE (437), il faut 5 à 10 minutes pour détruire le germe avec une solution de phénol à 5 %.

Le sublimé détruit le germe en 15 à 20 secondes s'il est utilisé à 10/00 [TRUCHE et BAUCHE (437)], instantanément à 1 % ou à 2 % [SAISAWA (395)].

Le formol à 4 % ne détruit le germe qu'en une heure (TRUCHE), de même que le sulfate de cuivre (3 %) ou de fer (5 %).

L'action de l'alcool à 40 % est instantanée pour SAISAWA (395). MEYER pense qu'avec l'alcool à 60 %, *C. pseudotuberculosis* résiste tout de même 5 à 10 minutes.

Il apparaît donc de ces notions que le bacille de Malassez et Vignal ne présente pas une haute résistance aux agents physiques et chimiques.

3° Action des sulfamides et des antibiotiques

Diverses méthodes permettent d'étudier l'action des sulfamides et des antibiotiques.

Tout d'abord *in vivo*, on peut rechercher l'influence de ces substances sur des animaux infectés expérimentalement par *C. pseudotuberculosis*. En clinique humaine et vétérinaire, on peut également juger de leur effet thérapeutique. Ces résultats seront envisagés dans la seconde partie, au chapitre du traitement.

Nous ne nous intéresserons ici qu'à la détermination de la sensibilité *in vitro* du bacille de Malassez et Vignal: soit par la méthode des disques, soit par l'étude en milieu liquide.

Les divers *sulfamides* utilisés paraissent dénués de toute action. Telles sont les conclusions d'URBAIN et NOUVEL (451), van DORRSEN (119), KNAPP (239), BERGER (24), etc...

La *pénicilline* paraît également inefficace. La résistance de *C. pseudotuberculosis* à cet antibiotique a été notée par différents auteurs.

Par contre, la *streptomycine* est active:

VALLÉE (453) a constaté que 5 γ /ml de bouillon suffisent à inhiber la prolifération du germe et que la stérilisa-

tion d'une culture de 24 heures est réalisée par adjonction de 100 γ /ml de streptomycine.

De nombreux auteurs ont remarqué que les souches de *C. pseudotuberculosis* étaient sensibles à l'action de la streptomycine. La concentration de cet antibiotique n'est pas la même pour tous les essais, mais en règle générale, elle indique une efficacité réelle.

HARISIJADES (1,6 à 3 γ /ml) (188).

MAGLIONE (1,25 à 10 γ /ml) (296).

BRYGOO et coll. (1 à 10 γ /ml) (62).

MAIR et coll. (id.) (297).

KNAPP (id.) (239).

BEERENS (1 γ /ml) (21).

A l'encontre de ces faits, il convient de citer de rares cas de résistance à la streptomycine: IPPEN et STOLL (215) (une souche isolée chez le cerf), JOUBERT et OUDAR (226) (une souche obtenue à partir de lésions du cobaye), etc...

Le *chlorampénicol* a une activité souvent supérieure à celle de la streptomycine. Naturellement les concentrations de cet antibiotique étudiées par les différents auteurs, ne sont pas strictement identiques mais elles peuvent toutes être considérées comme pratiquement utilisables.

JOUBERT et OUDAR: 1 γ /ml (226).

IPPEN et STOLL: 1 γ /ml (215).

BEERENS: 1 γ /ml (21).

BERGER: 0,78 à 6,25 γ /ml (24).

HARISIJADES: 3,1 à 12,5 γ /ml (188).

BRYGOO et COURDURIER: 10 γ /ml (62).

KNAPP: 0,5 à 6,25 γ /ml (239).

MAIR et coll.: 10 γ /ml (297), etc...

L'*auréomycine* est également douée d'un pouvoir bactériostatique net que reflètent les données suivantes, mais variable selon les souches:

BERGER (0,19 à 0,78 γ /ml) (24).

KNAPP (0,25 à 2,5 γ /ml) (239).

BRYGOO et COURDURIER (10 γ /ml) (62).

BEERENS (une souche résistante à 2,5 γ /ml) (21), etc...

Selon BERGER (24), la *terramycine* serait peu efficace. Pour MAGLIONE (296), elle serait même sans action. BEERENS trouve une souche résistante à 2,5 γ /ml. HARISJADES (188) n'a de bons résultats qu'entre 3,1 et 6,3 γ /ml, mais KNAPP (239) note une sensibilité comprise entre 0,25 et 2,5 γ /ml.

D'autres antibiotiques ont été moins fréquemment utilisés. Citons par exemple:

La *néomycine* qui serait efficace:

BERGER (0,19 à 0,78 γ /ml) (24).

KNAPP (0,1 à 2,5 γ /ml) (239).

MAIR et coll. (10 γ /ml) (297), etc...

La *bacitracine* par contre apparaît sans action aux doses thérapeutiques.

KNAPP (souches résistantes à plus de 250 γ /ml) (239).

Les conclusions sont semblables en ce qui concerne l'*érythromycine*:

KNAPP (125 à 500 γ /ml) (239).

BEERENS (une souche résistante à 50 γ /ml) (21).

MAIR et coll.: 10 γ /ml (297), etc...

Enfin, MAIR et coll. (297) ont montré que des souches isolées de cas humains, étaient résistantes à la *novobiocine* (5 γ /ml) et à l'*oléandomycine* (5 γ /ml).

Travaux personnels

Nous-même avons soumis 8 souches de *C. pseudotuberculosis* à l'action de 4 sulfamides (adiazine, sulfathiazol, septoplix et rufol) et de 17 antibiotiques (pénicilline, flabelline, streptomycine, chloromycétine, auréomycine, terramycine, tétracycline, érythromycine, spiramycine, oléandomycine, novobiocine, kanamycine, bacitracine, néomycine, framycétine, polymyxine et colimycine). Nous avons employé la méthode en milieu solide, utilisant les disques de l'Institut Pasteur. Cette méthode, peu précise, donne cependant une idée approximative de la sensibilité de *C. pseudotuberculosis*.

Toutes les souches se sont montrées résistantes aux sulfamides ainsi qu'à un certain nombre d'antibiotiques: pénicilline, flabelline, érythromycine, spiramycine, oléandomycine, novobiocine, bacitracine, framycétine, polymyxine.

Parmi les antibiotiques actifs *in vitro*, la chloromycétine apparaît surtout efficace. L'auréomycine, la terramycine, la kanamycine et la streptomycine sont douées d'un pouvoir bactériostatique net. La néomycine et la colimycine ont une action moindre et irrégulière.

Voici nos résultats exprimés en un tableau où ne figurent que les antibiotiques actifs.

TABLEAU N° 1

Souches	Strepto.	Chloro.	Auréo.	Terra.	Néo.	Coly.	K.
Bu/I	22	28	26	20	14	10	24
14/I	28	34	28	20	20	10	30
16/II	30	32	30	20	16	24	26
43/III	30	38	26	22	20	14	28
32/IV	24	30	20	22	14	26	24
151/IV	26	32	30	20	16	25	30
95/IV	24	40	26	24	14	26	24
25/V	30	34	30	20	20	14	24

Les chiffres donnent le diamètre, en millimètres, de la zone d'inhibition.

CHAPITRE VI

LES TOXINES DE *C. PSEUDOTUBERCULOSIS*

Pendant longtemps, on ne put mettre en évidence l'existence d'une exotoxine, ni montrer que le lysat des corps microbiens était toxique. On pouvait donc conclure que *C. pseudotuberculosis* ne produisait ni exotoxine, ni endotoxine. Rappelons les essais infructueux des premiers auteurs :

De BLASI (1908) (39) tenta en vain de trouver une action imputable à une toxine par des recherches sur le cobaye.

En 1925, DESSY (107) n'eut pas plus de résultats positifs. Il utilisait une culture sur bouillon glycérimé à 5 %, incubée à 37° pendant 15 jours. Une partie de cette culture était simplement filtrée (sur papier et sur bougie), une autre était autoclavée, filtrée et concentrée par évaporation.

Ces deux produits étaient inoculés dans les mêmes conditions à des lapins et à des cobayes « sains ». Ces deux espèces supportent des doses importantes (jusqu'à 15 ml) par toutes les voies (intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée), sans présenter de troubles imputables à un effet toxique.

SAENZ et COSTIL (392) ne parvinrent pas non plus à déceler la présence d'une toxine par injection sous-cutanée ou intrapéritonéale de 5 à 20 cc de filtrat d'une culture en bouillon vieille de 48 heures à des cobayes.

BOQUET (50) utilisa trois préparations différentes :

— un filtrat sur bougie, Chamberland L2, de cultures en bouillon, âgées de 10 jours, incubées à 37 ou 22°.

— le « liquide clair » obtenu par centrifugation d'une culture en bouillon vieille d'un mois et chauffée pendant 1 heure à 60° C.

— des corps microbiens issus d'une culture de 24 heures sur gélose émulsionnée en eau physiologique et chauffée à 60° pendant 1 heure.

Les animaux « neufs » ou tuberculeux, inoculés par toutes les voies possibles et avec des doses très importantes, ne révélèrent pas d'action toxique de ces préparations.

Pourtant, la possibilité d'une substance toxique d'origine imprécise pouvait être évoquée à la suite des travaux de RAMON (371). Cet auteur rapporte la sensibilité du cheval à l'injection intraveineuse d'un filtrat issu d'une culture de *C. pseudotuberculosis*.

L'injection de 50 ml de filtrat formolé à 2 0/00 est suivie en quelques minutes par l'apparition de signes cliniques d'intolérance : l'animal est soudain dyspnéique, agité, puis il se couche et meurt environ 7 heures plus tard.

Toutefois, si le cheval reçoit la même dose du même produit, mais trois semaines après l'injection de 50 ml du filtrat formolé en sous-cutané, il ne se produit rien. L'animal a développé une immunité humorale qui lui permet de neutraliser l'effet de la toxine de *C. pseudotuberculosis*.

Les travaux modernes permirent de reprendre l'étude de cette question et prouvèrent l'existence d'une endotoxine.

LAZARUS et NOZAWA (276) rapportèrent les résultats qu'ils obtinrent en 1948 par l'action d'un bactériophage pesteux sur 27 souches de *C. pseudotuberculosis* (ce phage étant actif envers les deux micro-organismes). Deux fois, ils réussirent à révéler l'existence de substances toxiques dans le filtrat de cultures de 8 heures sur lesquelles avait agi le phage.

Le bactériophage, dénué de toute toxicité propre, intervenait en libérant, par lyse, les substances contenues dans les corps microbiens.

Ils obtinrent les mêmes résultats avec ces souches en utilisant le filtrat de leurs cultures vieilles de 10 jours, pour lesquelles l'autolyse avait joué le même rôle que le bactériophage.

L'étude des effets de cette endotoxine fut faite sur la souris, le cobaye, le lapin. L'inoculation de filtrat par voie intraveineuse, à raison de 5 ml au lapin ou de 0,5 ml à la souris, entraîne la mort en 8 heures au maximum.

L'autopsie montre que les perturbations siègent au niveau du système circulatoire et principalement dans la cavité abdominale. Ces lésions, faites d'engorgement vasculaire, de plages hémorragiques au niveau de l'intestin et des parois, d'épanchements hémorragiques péritonéal et même pleural, rappellent ce que l'on observe au cours du shock traumatique, et aussi la description des effets de l'inoculation d'endotoxines faites par DELAUNAY, LEBRUN et COTEREAU (*).

Inoculée dans le derme, cette toxine engendre une forte réaction érythémateuse, suivie en quelques jours d'une nécrose localisée.

L'adjonction de formol (3 0/00) permet d'inactiver cette toxine, de même que le chauffage d'une demi-heure à 60°.

Il ne fut pas possible toutefois d'obtenir la production d'une antitoxine par inoculation de la toxine au lapin.

De même l'anatoxine ne protège pas le lapin contre l'injection de la toxine.

Ces deux souches, productrices de toxine, furent typées ultérieurement. L'une appartient au type I; elle est d'origine animale (souche « Saranac »). L'autre (souche « New Orléans » type III) isolée d'un cas humain mortel, rapporté par MOSS et BATTLE (324) entraîna la mort de cobayes en 12 heures environ, lors d'essais faits au moment de l'isolement. La rapidité de cette évolution obtenue

* *Ann. Inst. Pasteur*, 1947, **73**, 565-574.

par l'inoculation sous-cutanée ou intrapéritonéale de corps microbiens, suggère à posteriori, l'action de la toxine surajoutée à celle des corps microbiens.

Cette observation permet d'expliquer, au moins partiellement, les tentatives infructueuses des anciens auteurs, pour mettre en évidence un effet toxique. En effet, LAZARUS et NOZAWA ne rencontrèrent cette toxicité que chez deux souches parmi 27 étudiées.

GIRARD (154), tout en confirmant l'existence de cette toxine, insiste sur la rareté des souches susceptibles de la produire. Ainsi, reprenant les études de LAZARUS et NOZAWA sur 30 souches de sa collection, GIRARD ne parvint pas à déceler la toxine.

Comme les auteurs cités, GIRARD obtint la libération de la toxine des deux souches incriminées, par l'action du bactériophage et par autolyse. Il ajouta l'effet de congélations et décongélations successives et répétées, qui permet également une libération de la toxine par destruction cellulaire.

Pour tous ces auteurs, il s'agit d'une endotoxine, bien qu'elle soit de nature protéique, exempte de glucidolipides et se rapprochant ainsi des exotoxines.

Le problème apparaissait relativement simple à cette date: *C. pseudotuberculosis* ne produisait pas d'exotoxine et en général on ne pouvait mettre en évidence d'endotoxine. Quelques souches particulières, mais peu fréquemment rencontrées, avaient la propriété d'être toxiques grâce à la production d'une endotoxine protéique, différente donc des endotoxines connues.

Le problème devint plus complexe avec la contribution apportée par THAL (423) en 1954. Cet auteur obtint des souches douées de pouvoir toxique parmi 186 souches qu'il étudia; et fait remarquable, toutes les souches toxiques qu'il identifia (soit 8) appartiennent au type sérologique III. THAL utilisa le filtrat obtenu par passage sur filtre

Seitz EK d'une culture en bouillon incubée à 37° pendant plusieurs jours (2 - 6 - 44 jours), et préalablement centrifugée.

Cette substance toxique n'a pas les mêmes propriétés et ne déclenche pas les mêmes effets que l'endotoxine de LAZARUS et NOZAWA. Toutefois, elle est, comme elle, détruite par la chaleur (1/2 h à 56°) et inactivée par le formol (3 0/00).

L'inoculation au lapin de toxine ou d'anatoxine (voie I.-V.) détermine la production d'une antitoxine sérique, spécifique, contrairement à ce qu'observent LAZARUS et ZAWA avec leur toxine. L'immunité ainsi créée est dirigée contre la toxine seule et ne protège en aucune façon des corps microbiens qui peuvent se multiplier dans l'organisme infecté.

Ultérieurement, avec SCHAR (399), THAL montra que la toxine est neutralisable en toutes proportions, *in vivo* et *in vitro* par l'adjonction d'antitoxine spécifique.

La souris est l'animal de choix pour l'étude du degré d'efficacité de cette toxine et THAL définit ainsi la D.L.M. Elle équivaut au pouvoir toxique de 0,05 ml du filtrat d'une culture de 6 jours, qui, inoculée à une souris de 16 à 20 g, par voie intra-péritonéale, entraîne la mort de l'animal en 48 heures.

S'appuyant sur ces faits et sur les propriétés de sa toxine, THAL estime qu'il s'agit d'une exotoxine et avec SCHAR, il pense que *C. pseudotuberculosis* peut produire les deux types de toxines.

D'autres travaux seront encore nécessaires qui permettront une vue plus large et plus exacte des faits. Seules, des recherches systématiques, portant sur un grand nombre de souches permettront de connaître la proportion de celles qui sont douées de pouvoir toxique; de savoir également, si cette propriété est l'apanage d'un type sérologique particulier et d'approfondir enfin l'origine endogène ou exogène et les propriétés physiques, chimiques et biologiques de ces substances.

CHAPITRE VII

ÉTUDE ANTIGÉNIQUE

A. — Les Antigènes

Dès 1927, ARKWRIGHT (4) avait émis l'hypothèse qu'il existait chez *C. pseudotuberculosis* au moins deux groupements antigéniques particuliers, l'un thermostable, l'autre thermolabile. Quelques années plus tard, SCHUTZE (411) montrait qu'il existait au moins trois antigènes.

a) Les différents antigènes : nature - propriétés

1° *L'antigène « H » flagellaire* est thermolabile. Il est détruit par chauffage de 2 heures à 100°, il ne résiste pas à l'action du formol à 0,1 % ou de l'alcool à 50 %. Sa production est obtenue par incubation de la culture à 22°. Il peut toutefois exister dans les cultures incubées à 37° [BOQUET (51) - THAL (423)].

2° *L'antigène O*, somatique est thermostable (2 heures à 120°). Il résiste à l'action de l'alcool à 50 %, du phénol à 0,3 % et du formol à 0,3 %.

Quelques auteurs ont étudié sa nature chimique, SASAKI (397), traitant deux souches de *C. pseudotuberculosis* par le procédé à l'acide trichloracétique, a montré l'existence d'un complexe polyosido-lipido-protéique et il a analysé la composition du polyoside, lequel est le composant essentiel et sérologiquement spécifique. Après purification et divers traitements, la chromatographie sur papier lui a permis de

scinder le polyoside en divers éléments, à savoir : du glucose, du galactose, du xylose, de l'arabinose et du rhamnose. En outre, il décèle des traces de glucosamine et du ribose, composants accessoires.

Pour DAVIES (100), la spécificité des antigènes somatiques est supportée par des lipo-polyosides. Ces sucres complexes ont été isolés par traitement de cultures desséchées et soumises d'abord à l'extraction saline qui ne donne que des antigènes protéiques. Puis, par l'extraction phénolique de WESTPHAL, LUDERITZ et BISTER (1952), DAVIES obtient des glucides à un taux important (1 à 3 % du poids sec des germes). Ces glucides sont des lipo-polyosides dont la solubilité varie selon les souches, et qui sont plus ou moins associés à de l'acide nucléique. L'analyse y révèle 1 à 3 % d'Azote et 1,5 à 1,7 % de Phosphore. Par chromatographie DAVIES trouve pour toutes les souches, du glucose, de la glucosamine, un heptose et chez certaines souches un ou plusieurs des composants suivants : galactose, mannose, fucose, tyvelose et galactosamine.

Ces lipo-polyosides se comportent en haptènes et n'ont un pouvoir antigénique que s'ils sont unis à une lipoprotéine, telle celle extraite de l'antigène O de *Shigella dysenteriae*.

CRUMPTON et coll. (97) ont étudié la spécificité de chaque lipo-polyoside par des réactions d'hémagglutination. La conclusion de leurs travaux est qu'il existe une spécificité absolue en ce qui concerne les lipo-polyosides « SMOOTH », spécificité sur laquelle est basée la classification de THAL ; quant aux lipo-polyosides « ROUGH » ils sont étroitement unis l'un à l'autre et à celui produit par *Pasteurella pestis*, mais ne sont pas pour autant identiques.

3° *L'antigène somatique R* est thermostable. Il est recouvert par l'antigène O, donc inaccessible à l'agglutination. Il ne peut être révélé que par réaction de précipitation. Il est présent dans les germes en phase rugueuse.

Enfin, BURROWS et coll. (66) ont décrit les antigènes V et W caractérisant la virulence. Ces antigènes ont été découverts par précipito-diffusion chez 27 souches sur 38 étudiées. Ces souches avaient été isolées récemment de diverses espèces animales, l'une était d'origine humaine. Toutes les souches possédant l'antigène V W étaient des types I et II. Des colonies V W (—) voisinaient avec des colonies V W (+) dans les cultures de souches V W (+) et, fait important, les repiquages fréquents et l'incubation à 37°, amènent la disparition progressive des éléments V W (+) et, par là, une modification des qualités antigéniques des souches.

b) *Les types sérologiques*

C'est à SCHUTZE (409) que revient le mérite d'avoir réussi, pour la première fois, à montrer l'existence de différents types sérologiques. Par des réactions d'agglutination, il individualisa d'abord 3 types, distincts seulement par leur antigène O. Pourtant, une modification dût être apportée lorsque Miss RHODES de l'Institut LISTER (cité par SCHUTZE) eut isolé une souche qui ne trouva sa place dans aucun des types créés. Semblable à ces types par son antigène H, elle s'en séparait par son antigène O. Pour elle, on ajouta le type IV, dont elle était la seule représentante.

Par ailleurs, des recherches se basent sur des méthodes d'absorption obligèrent à subdiviser les types I et II en sous-types I A et I B d'une part, II A et II B d'autre part: des dissemblances existant au sein de ces types, au niveau de l'antigène O. Les études de SCHUTZE portèrent sur 18 souches isolées chez différents animaux (dindon, canari, lapin, chèvre et singe) et une seule chez l'homme (Dr. JACOBSTHAL: abcès du foie), la seule de type III.

Les constatations princeps de SCHUTZE furent confirmées par les travaux ultérieurs de KAUFMANN (231) et de BHATNAGAR (36). Toutefois, déjà en 1938, MORETTI (321) ayant voulu classer 6 souches isolées à la fois chez l'homme et

chez l'animal, ne réussit pas à faire entrer deux souches dans la classification connue.

Mais c'est THAL (423) qui, tout en confirmant les données de SCHUTZE, étendit la séparation sérologique à 5 types. Ayant eu l'occasion d'étudier 186 souches de *C. pseudotuberculosis* du point de vue sérologique à l'aide d'anti-sérums préparés chez le lapin, THAL ne put classer deux souches: l'une différait des types de SCHUTZE par les antigènes flagellaires et somatiques, l'autre n'avait de commun avec eux que l'antigène H. Pour la première, THAL créa le type IV et la seconde forma le type V.

Enfin KNAPP (246), se basant sur les relations antigéniques existant entre certains types de *C. pseudotuberculosis* et des *Salmonella*, montra la nécessité de subdiviser le type IV de *C. pseudotuberculosis* en sous-type A (souche 32/IV et 190/IV) et sous-type B (souche IKEGAKI et SAISAWA).

Le tableau suivant, extrait d'un travail de KNAPP (243), résume toutes ces données.

TABLEAU N° 2

Type	Sous-types	Antigènes somatiques	Antigène flagellaire
—	—	—	—
I	I A	1 — 2 — 3	a
	I B	1 — 2 — 4	
II	II A	1 — 5 — 6	b
	II B	1 — 5 — 7	
III	—	1 — 8 — —	a
IV	IV A	1 — 9 — 11	b
	IV B	1 — 9 — 12	
V	—	1 — 10 — —	a

Actuellement donc, toutes les souches de *C. pseudotuberculosis* appartiennent à l'un des cinq types sérologiques de THAL. Néanmoins, il n'y a là rien de définitif et, comme

le faisait remarquer KNAPP (243), trop peu d'études sérologiques ont été faites sur des souches isolées de cas humains ou chez l'animal pour qu'une adjonction d'autres types ou une subdivision des types actuellement connus ne puisse être possible.

CAS PARTICULIERS

La souche de RHODES, comme la souche type IV de THAL, ne se séparent des trois types de SCHUTZE que par leur antigène O. Il aurait été intéressant de les comparer, mais la souche de RHODES est introuvable actuellement [KNAPP (239) - (243)].

De même, les souches atypiques décrites par HASSIG et coll. (192) et classées dans le type IV de SCHULTZE à l'aide d'antisérums préparés chez le lapin par K.-F. MEYER auraient pu être étudiées en fonction des découvertes de THAL. Mais ni les souches de référence, ni les souches étudiées ne sont disponibles [KNAPP (243)].

FRÉQUENCE RELATIVE DE CES TYPES

A l'heure actuelle, en Europe, le type I est de loin le plus fréquemment rencontré, comme le montrent les trois statistiques les plus importantes.

THAL (423) disposait de 186 souches européennes, dont 119 d'origine suédoise. Elles se répartissaient ainsi :

126	étaient	de type I
44	étaient	de type II
14	étaient	de type III
1	était	de type IV
1	était	de type V

GIRARD et CHEVALIER (159) procédèrent à la même enquête sur les souches de leur collection et parvinrent à des

conclusions semblables. 52 de ces souches étaient d'origine française, 4 venaient d'autres pays.

51	appartenaient au type I
2	— type II
3	— type III

(dont une d'origine humaine isolée aux U.S.A.).

MOLLARET (320), classant 327 souches de sa collection, trouva la répartition suivante :

225	souches de type I
59	souches de type II
12	souches de type III
3	souches de type IV
5	souches de type V

(23 souches, auto-agglutinables, ne purent être classées).

Il n'existe aucune relation entre le type de la souche isolée et l'espèce animale atteinte (l'homme compris).

B. — Les Anticorps

L'introduction dans un organisme du bacille de Malassez et Vignal a pour conséquence la formation d'anticorps : agglutinine, précipitines et sensibilisatrices.

a) *Les agglutinines*

La recherche des agglutinines fut faite pour la première fois chez l'animal, semble-t-il, par LEDOUX-LEBARD (1897) (280). Cet auteur examinait au microscope le mélange constitué par une partie de sérum de lapin pseudo-tuberculeux et une partie de culture en bouillon de *C. pseudotuberculosis*. En 15 à 20 minutes, les germes devenaient immobiles et s'agglutinaient.

L'application au diagnostic chez l'homme fut entreprise dès 1910 par ALBRECHT (1). Sa souche de *C. pseudotuberculosis*, isolée par passages par le cobaye, était agglutinée par le sérum du malade à un taux important (1/1 280),

Toutefois, cette méthode fut développée dès 1954 par KNAPP et MASSHOFF (247) pour le diagnostic de lymphadénite réticulaire abcédante à *C. pseudotuberculosis*. Trois souches de type I, isolées chez trois malades atteints d'adénite mésentérique étaient agglutinées à des taux significatifs.

1° Les différents types d'agglutination

L'agglutination O est lente à apparaître (12 heures à 37°) et granuleuse.

L'agglutination H est rapide (4 heures environ), floconneuse et facilement dissociable par agitation.

2° Evolution des agglutinines

Elle se traduit par une ascension suivie, après l'atteinte d'un taux maximum, par une phase décroissante et, enfin, par une disparition.

— Chez l'animal infecté expérimentalement, il est aisé de suivre avec précision, dans le temps, la courbe de ces agglutinines.

TRAVAUX PERSONNELS

C'est ainsi que nous avons utilisé 10 lapins, « neufs » (c'est-à-dire dépourvus initialement d'anticorps pour *C. pseudotuberculosis*). Ils furent répartis en cinq groupes. Chaque groupe de deux lapins reçut une injection du type de *C. pseudotuberculosis* correspondant. Les animaux subirent enfin des prises de sang régulièrement espacées. Dès le 5^e jour, tous les sérums dilués au 1/20 agglutinaient sur lames les souches homologues de *C. pseudotuberculosis*.

A ce moment, l'épreuve en tubes donnait les résultats suivants :

3	sérums	n'agglutinaient qu'à	1/20
2	sérums	agglutinaient au	1/80
3	—	—	1/160
2	—	—	1/320

Les sérodiagnostics successifs nous permirent d'assister à une ascension lente du taux des anticorps. Le maximum obtenu le fut à la troisième semaine, sauf dans un cas où il survint après un mois. Les chiffres maxima atteints étaient modestes : 1/320 - 1/640. Un seul sérum parvint jusqu'à 1/1 280.

Après cette ascension, les agglutinines diminuèrent dans le sérum ; 8 semaines après l'évolution, les taux étaient les suivants :

- 5 lapins possédaient des agglutinines au 1/160
- 4 lapins possédaient des agglutinines au 1/80
- 1 lapin possédait des agglutinines au 1/40

Enfin, au 4^e mois, on retrouvait encore une agglutination sur lames. En tubes, elle ne dépassait pas le 1/20.

Cette expérimentation montre que l'évolution des agglutinines sériques vis-à-vis de *C. pseudotuberculosis* peut être représentée chez le lapin par une courbe dont l'aspect général est celui de toute évolution d'anticorps, quel qu'il soit. Toutefois, la durée de la persistance d'agglutinines à un taux élevé est relativement courte. Dans le cas de nos lapins, l'évolution complète se fit en 4 mois.

— *Chez l'homme*, la courbe des agglutinines doit être comparable à celle obtenue chez l'animal d'expérience. Et les anticorps ne doivent pas persister à des taux significatifs plus de 4 mois dans l'organisme humain. Pour illustrer ces données, citons parmi de nombreux exemples :

- Le cas de BRAUN et MULLER (59) :

Un patient présente, onze jours après l'admission à l'hôpital, un sérodiagnostic positif au 1/160 pour le type I. Cinq jours plus tard, il était au 1/320 et un mois après au 1/10. Cet exemple montre avant tout la diminution du taux des anticorps en un mois. La différence observée quant au taux maximum n'est pas significative, car ne représentant que la différence d'un tube dans la série des dilutions.

— FLAM et KOVAK (140) publient le cas d'un malade dont le sérum agglutinait le bacille de Malassez et Vignal au 1/5 000 et chez lequel il n'existait plus d'agglutinines quatre mois plus tard.

— Le malade de SANDER (396), dont le sérum agglutinait *C. pseudotuberculosis* de type I au 1/1 280 et seulement au 1/160, 25 jours plus tard. Une récidue devait se traduire par une remontée des anticorps au 1/640. Le séro-diagnostic se négativa au 8^e mois de l'évolution.

— Les observations de J. SCHMIDT (404): un cas de lymphadénite réticulaire abcédante au type I, dont le sérodiagnostic positif au 1/320 ($\pm$ 1/640) est retrouvé au 1/40 environ 6 semaines plus tard.

Un autre cas, de type I encore, présentant un taux élevé au 1/6 400 ($\pm$ 1/12 800) est retrouvé au 1/100, deux mois après.

Un dernier cas, enfin, permet de suivre l'ascension, puis la diminution des anticorps (type I).

Le 22-5-58: 1/ 320 ($\pm$ 1/ 640)

3-6-58: 1 6 400 ($\pm$ 1/12 800)

13-6-58: 1/ 640 ($\pm$ 1/ 1 280)

— La communication de LATAIX, COULET, MOLLARET et PERNY (268) concernant deux frères de lait, l'un avec un sérodiagnostic positif au 1/500 au type I, l'autre positif pour le même type au 1/2 000. Les deux sérodiagnostics se négativent après sept semaines d'évolution.

— Un cas rapporté par BERTHON et MOLLARET (27) est également très évocateur: le 2 mai: 10 jours après l'opération, au 1/1 000 pour le type I; le 12 mai: au 1/500, le 2 octobre négatif.

— Un cas personnel (non publié) concernant un enfant de 3 ans, atteint d'adénite mésentérique à *C. pseudotuberculosis*, dont le sérodiagnostic fut positif au 1/1 280 pour le type I. Deux mois plus tard, les agglutinines ne furent retrouvées qu'au 1/20.

Enfin, signalons l'existence chez certains sujets atteints de Pseudotuberculose, d'*anticorps incomplets*. LINDENMANN (289) signala ce fait. Auparavant, KNAPP (243) avait rapporté deux cas de Pseudotuberculose diagnostiquée cliniquement et histologiquement; le sérodiagnostic resta négatif, par contre la recherche des anticorps incomplets s'avéra positive.

b) *Les précipitines*

Déjà en 1928, RAMON (371) rapporte que l'inoculation au cheval de 20 à 60 ml d'un filtrat formolé d'une culture de *C. pseudotuberculosis*, par voie sous-cutanée, entraîne l'apparition d'anticorps flocculants en moins de 24 heures dans le sérum de cet animal. L'apparition de précipitine est donc très précoce et ce n'est que beaucoup plus tard que sera possible la réaction de déviation du complément ou la séroagglutination.

La recherche des précipitines est du domaine du laboratoire spécialisé. Elle est utilisée soit en tube capillaire, soit diffusion en gélose selon les procédés de OUDIN et de OUCHTERLONY.

Le sérum de haut titre utilisé, est obtenu par inoculation au lapin d'un lysat de germe. De même, la solution antigénique mise en présence du sérum est également un lysat de corps microbiens.

Les procédés employés sont multiples: filtrats de cultures autolysées ou chauffées à 60° pendant 1 h 30; extraction par décongélations successives ou par agitation mécanique prolongée.

SCHUTZE (411) mettait en présence, pendant 1 h, à 37°, suivie d'une nuit au réfrigérateur, deux gouttes d'une solution antigénique et 5 gouttes d'antisérum dilué au 1/5. L'antigène consistait en une émulsion en eau physiologique d'une culture de *C. pseudotuberculosis* âgée de trois jours, incubée sur gélose à 22°, chauffée 1 h 30 à 60° et dont on recueille le surnageant après décantation.

Cette méthode fut surtout employée pour l'étude des relations antigéniques entre *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis* [CRUMPTON et coll. (97), DAVIES (100), RANSOM (372), SASAKI (397)]. KNAPP (243) affirme que cette méthode n'a aucune valeur pour le diagnostic chez l'homme ou l'animal malade. Avec CHEN et MEYER, il ne put mettre en évidence, par le test de OUDIN, des précipitines que dans 3 cas sur 20 malades atteints de formes appendiculaires à *C. pseudotuberculosis*. Il est nécessaire d'obtenir un taux élevé d'anticorps, ce qui ne se rencontre pratiquement que chez l'animal de laboratoire hyperimmunisé et non plus dans les conditions naturelles d'infection à bacille de Malassez et Vignal.

c) *Les sensibilisatrices*

Dès 1913, SAISAWA (394) utilisa la réaction de déviation du complément dans le diagnostic des affections à *C. pseudotuberculosis*. Ultérieurement, de nombreux auteurs s'adressèrent à cette méthode: ROMAN (379), BACHMANN (10), LERCHE (285), ZLATOGOROFF (475) BOQUET et DUJARDIN-BEAUMETZ (45), STEPHAN (421), THAL (423), GORET (169), PILET (353), KNAPP et STEUER (248), etc...

La préparation de la solution antigénique utilisée, la technique employée, varient d'un auteur à l'autre.

THAL (423) l'utilisa pour démontrer la réalité des cinq types de *C. pseudotuberculosis* déjà révélés par la réaction d'agglutination.

L'antigène utilisé était une émulsion en eau physiologique phénolée (à 0,5 %) du sédiment d'une culture en bouillon, sédiment qui était lavé trois fois en eau phénolée avant sa mise en suspension. L'antigène était dilué au 1/4, 1/16, 1/32... avec le sérum correspondant. Le contrôle de l'arrêt de l'hémolyse se faisait le jour même puis le lendemain.

KNAPP et STEUER (248), les premiers, l'appliquèrent pour rechercher des anticorps chez l'homme. Ils utili-

sèrent différents antigènes : suspension en eau physiologique de germes incubés 48 h à 22° sur gélose, vivants, bouillis, soumis aux ultra-sons ou traités par le phénol (0,30 %) ou le formol (0,15 %).

Ces auteurs conclurent à l'infériorité de cette réaction dans la recherche des agglutinines dans le cas d'affections humaine à *C. pseudotuberculosis*.

C. — Les relations antigéniques

a) Entre les différents types de *C. pseudotuberculosis*

Nous avons dit précédemment qu'il existait cinq types antigéniques différents de *C. pseudotuberculosis*.

Afin de déterminer si la spécificité de type est stricte ou non, c'est-à-dire si un antisérum préparé avec un type est susceptible ou non de réagir avec une souche de type différent, nous avons préparé le protocole suivant: 10 lapins furent utilisés et répartis en cinq groupe correspondant à chaque type de bacille de Malassez et Vignal. Chaque groupe de deux lapins fut hyperimmunisé par des injections répétées de *C. pseudotuberculosis* du même type. Après trois semaines, ces animaux furent saignés et la recherche des agglutinines fut effectuée sur lame et après dilution en tube.

Les résultats sont inscrits dans le tableau suivant:

TABLEAU N° 3

Type des sérums	Lapins	Type des antigènes (vivants incubés à 22°C)				
		I	II	III	IV	V
Type I	A	1280	40			80
	B	5000	160			80
Type II	A	80	6000			320
	B	160	11000			320
Type V	A	320	320			9000
	B	160	320			5000
Type III	A	0	40	5000	160	40
	B	20	0	5000	0	0
Type IV	A	160	80		10000	0
	B	0	80		8500	80

Nous voyons que les antisérums hyperimmunisés des différents types agglutinent à des taux élevés la souche de type homologue, mais aussi, quoique à des taux bas, les souches de type différent. Nous avons remarqué, en particulier, l'existence d'une communauté antigénique minime entre les bacilles pseudotuberculeux des types I, II et V.

b) *Avec les autres membres de la famille
des Parvobacteriaceae*

1° *P. pestis*

De nombreux travaux ont apporté les preuves d'une communauté antigénique entre *C. pseudotuberculosis* et *P. pestis*.

MAC CONKEY, en 1908, réussit à immuniser des cobayes et des rats contre la peste par injection de *C. pseudotuberculosis*. Ultérieurement, cette observation fut reproduite par ROWLAND (382), par BOQUET (45), etc... Elle fut appliquée à l'homme par BOQUET et DUJARDIN-BEAUMETZ (1929) qui vaccinèrent avec succès contre la peste environ 2 000 personnes à l'aide de *C. pseudotuberculosis* formolé. Les résultats de ces vaccinations furent rapportés par BOYÉ en particulier (55). HAAS (182) constata que des rats ayant reçu une injection de *C. pseudotuberculosis* résistent à une inoculation de *P. pestis*. THAL (424) protégea également les cobayes contre *P. pestis* à l'aide d'injections d'une souche vivante et avirulente de *C. pseudotuberculosis* (souche 32/IV). Toutefois, l'inverse n'est pas vrai: des animaux vaccinés avec *P. pestis* restent sensibles à *C. pseudotuberculosis*. Ceci tendrait à démontrer que les anticorps produits par *C. pseudotuberculosis* sont plus actifs que les anticorps de *P. pestis*.

Pour SCHUTZE (411), cette communauté antigénique serait liée à un antigène somatique « R », commun aux deux microorganismes. THAL (1955) pense de même. Dès 1904, ZLATOGOROFF (475) montra que l'agglutination du bacille

de Malassez et Vignal était possible par un sérum anti-pestueux et MAC CONKEY (295) révéla l'existence de précipitines par la mise en présence d'un sérum antipestueux et du filtrat de cultures autolysées de *C. pseudotuberculosis*. BHATNAGAR (36) obtint les mêmes résultats par absorption des agglutinines: un sérum antipestueux agglutinant toutes les souches de *C. pseudotuberculosis*. Toutefois, on note une différence très nette dans les taux d'agglutination des deux germes; ainsi, un sérum antipestueux qui agglutine une souche de *P. pestis* à 1/1 280 agglutine une souche de *C. pseudotuberculosis* à 1/160 [HAAS (182)].

En employant la technique de diffusion en gélose, mise au point par OUDIN et OUCHTERLONY, différents auteurs apportèrent des éléments nouveaux concernant la connaissance des relations antigéniques entre *C. pseudotuberculosis* et *P. pestis*. Ainsi, BHAGAVAN et coll. (35), travaillant avec la souche 32/IV de *C. pseudotuberculosis*, pensent qu'il y a au moins trois antigènes thermolabiles et deux antigènes thermostables communs avec *P. pestis*. RAMSON (372), par la méthode de OUDIN, étudie le comportement d'une souche avirulente de *P. pestis* (A 1122) et celui d'une souche de *C. pseudotuberculosis* (type I), incubées à 37°, lysées par agitation mécanique en présence de particules de verre et émulsionnées à pH 7. L'étude des arcs de précipitation en gélose et en présence d'un sérum antipestueux, lui permet de reconnaître au moins:

— deux antigènes communs aux deux microorganismes, diffusant facilement à partir de la surface cellulaire et correspondant certainement à l'antigène d'enveloppe de SCHUTZE.

— un antigène commun, intracellulaire, fortement lié au soma dont il n'est libéré que par une lyse poussée du germe et qui est peut-être l'antigène somatique de SCHUTZE.

CRUMPTON et DAVIES (95-96) comptent plus de six antigènes communs. CRUMPTON et DAVIES, par l'analyse de

diffusion en gélose d'OUCHTERLONY, révèlent l'existence d'un antigène dit « antigène 4 », présent à la fois dans les souches de *P. pestis* en phase « S » et dans les seules souches virulentes de *C. pseudotuberculosis*. Cet « antigène 4 » a été isolé d'extraits salins de *P. pestis* par précipitation par le sulfate d'ammonium (15-23 %). Par contre, il est absent chez *P. septica* et *P. haemolytica*. Il représenterait chez *C. pseudotuberculosis* le support de la virulence.

KNAPP (243) signale qu'avec CHEN et MEYER, il a réussi, par la technique de diffusion en gélose de OUDIN, à révéler cinq antigènes communs, non seulement entre *P. pestis* et le type IV de *C. pseudotuberculosis*, comme l'avait vu BHAGAVAN, mais entre *P. pestis* et tous les types de *C. pseudotuberculosis*. LAWTON et coll. (274), par cette même technique, révèlent l'existence de onze antigènes communs aux deux germes.

Enfin, DAVIES (100), CRUMPTON et coll. (97) montrent que par leur constitution chimique, les antigènes « R » de *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis* ne sont pas identiques, mais étroitement proches l'un de l'autre.

2° *P. septica*

Peu d'auteurs ont remarqué l'existence d'une communauté antigénique entre *C. pseudotuberculosis* et *P. septica*.

— Dans une communication de ZLATOGOROFF et MOGHILEWSKAJA (476), on note l'agglutination par le sérum d'un lapin immunisé, d'une part de la souche de *C. pseudotuberculosis* responsable de l'immunisation de l'animal (1/3 200), d'autre part de « *B. suis* » à un taux moindre (1/400).

— VORTEL et coll. (461) signalent avoir rencontré dans un cas de lymphadénite réticulaire abcédante à *C. pseudotuberculosis*, des relations antigéniques entre *C. pseudotuberculosis* et *P. multocida*, mais sans donner de précisions

quant au type de *C. pseudotuberculosis* dont il est question. Cette communauté fut mise en évidence par une réaction de déviation du complément (1/128 avec *C. pseudotuberculosis*, 1/32 avec *P. multocida*). Toutefois, l'étude ne fut pas étendue à d'autres souches de *P. septica* ou de *C. pseudotuberculosis*.

— MOLLARET (316) signale les mêmes faits dans un article récent.

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons repris cette étude des relations antigéniques de *C. pseudotuberculosis* et de *P. septica*, afin de préciser si cette communauté affectait tous ou seulement quelques types de *C. pseudotuberculosis*.

10 lapins (2 lapins pour chaque type) furent immunisés vis-à-vis de ce dernier germe par inoculations répétées de bacilles vivants. Au préalable, nous nous étions assurés qu'aucun de ces animaux ne possédait d'agglutinines sériques pour *C. pseudotuberculosis* et *P. septica*.

Lorsque le sérum de nos lapins agglutinait à de hauts titres (de l'ordre de 1/5 000 à 1/10 000) *C. pseudotuberculosis*, des recherches d'agglutinations croisées entre les différents types de ce germe et *P. septica* furent entreprises.

Comme le montre le tableau suivant, les sérums d'animaux immunisés vis-à-vis de *C. pseudotuberculosis* de type IV coagglutinent *P. septica*.

TABLEAU N° 4

	<i>C. pseudotuberculosis</i> IV	<i>P. septica</i>
	—	—
Sérum anti	1/ 5 000	1/160
<i>C. pseudotuberculosis</i> type IV	1/ 8 000	1/640
	1/10 000	sup. 1/640 ($\pm$ 1/1 280)

L'épreuve inverse fut réalisée: des lapins furent inoculés avec *P. septica*. Après 2 semaines, le sérum de ces

animaux agglutinaient évidemment *P. septica*, mais également les seules souches de *C. pseudotuberculosis* de type IV, à l'exclusion des autres types.

TABLEAU N° 5

	<i>C. pseudotuberculosis</i> IV	<i>P. septica</i>
Sérums anti { « 569 »	1/80	1/2560
<i>P. septica</i> { « chev. » ■	1/40	1/2560

En conclusion, il existe un antigène commun entre *C. pseudotuberculosis* de type IV et *P. septica*.

3° *P. tularensis* et *Brucella*

A notre connaissance, aucune relation antigénique n'a été décrite entre le bacille de Vignal et Malassez d'une part, *P. tularensis* et *Brucella* d'autre part.

Expérimentalement chez le lapin, nous n'avons pu mettre en évidence dans des sérums anti *C. pseudotuberculosis* d'agglutinines pour *P. tularensis* et *Brucella*. L'épreuve inverse aussi donnait des résultats négatifs.

c) *Vis-à-vis des Salmonella*

L'existence de communautés entre *C. pseudotuberculosis* et les *Salmonella* a été démontrée de longue date. Rappelons que nos connaissances concernant ce sujet sont dûes, en particulier, aux travaux de SCHUTZE (411), KAUFFMANN (231), UETAKE et NAKANO (447), KNAPP (238) (246), TOUCAS et coll. (433), SASAKI (397), etc...

Ces relations antigéniques se résument dans le fait que *C. pseudotuberculosis* type II possède une fraction antigénique commune avec les *Salmonella* du groupe B, correspondant à la fraction O-IV des *Salmonella*. Quant au type IV de *C. pseudotuberculosis*, il possède le facteur O-IX commun avec les *Salmonella* du groupe D.

KNAPP (246) a montré qu'il existait également une communauté antigénique partielle et faible entre :

— d'une part *C. pseudotuberculosis* type II et le facteur 0-27 des *Salmonella* groupe B,

— d'autre part *C. pseudotuberculosis* type IV et les facteurs 0-46 des *Salmonella* groupe D₂ et 0-14 du groupe H.

TRAVAUX PERSONNELS

Nous avons retrouvé ces relations chez le lapin inoculé avec différentes souches de *Salmonella* du groupe B (*para B*, *Typhi murium*) et du groupe D (*Eberth* et *enteritidis*). Les résultats obtenus vis-à-vis des souches de bacille de Malassez et Vignal des types II et IV atteignent dans ces conditions des taux relativement élevés.

TABLEAU N° 6

Sérum	Antigène				C. pseudot.	
	Eberth	Enteritidis	T. murium	Para B	II	IV
—	—	—	—	—	—	—
Eberth.	1/3200					1/ 160
id.	1/3200					1/ 80
Enteritidis		1/12800				1/1280
id.		1/ 3200				1/ 320
T murium			1/ 6400		1/1280	
id.			1/12800		1/1280	
Para B				1/25600	1/2560	
id.				1/12800	1/2560	

Nous envisagerons ultérieurement l'intérêt de ces faits.

CHAPITRE VIII

LE POUVOIR ALLERGISANT

Etant donné le fait que *C. pseudotuberculosis* appartient à la même famille que *P. septicæ*, *P. tularensis* et les *Bruceella*, germes doués d'un pouvoir allergisant, il était légitime de penser que le bacille de Vignal et Malassez pouvait lui aussi, par les lésions ganglionnaires qu'il engendre chez l'hôte infecté, créer un état d'allergie tissulaire.

L'intérêt de cette notion est grand, non seulement au point de vue théorique et doctrinal, mais aussi d'un point de vue pratique.

Aussi, quelques auteurs se sont efforcés, dès 1922, de mettre au point un test cutané révélateur de l'état d'allergie, mais les antigènes qu'ils utilisèrent pour leurs intra-dermo-injections n'étaient pas satisfaisants et certains expérimentateurs conclurent même à l'existence d'une allergie non spécifique.

En 1955, GORET et coll. (167) (169), par contre, réussirent à mettre en évidence l'allergie spécifique engendrée par *C. pseudotuberculosis*, non par intra-dermo-injection, mais en notant l'élévation thermique du chat sensibilisé.

En 1960 enfin (198-199), après plusieurs mois de recherches, nous avons pu mettre au point un antigène différent de celui des autres auteurs, et qui, injecté par voie dermique, est capable de révéler spécifiquement l'allergie chez le lapin infecté préalablement. Utilisé chez l'homme sain, il est incapable de provoquer de fausses réactions.

Dans le seul cas de pseudotuberculose humaine que nous ayions rencontré, il a déterminé une réaction locale tout à fait caractéristique.

H. MOLLARET (317), récemment, utilisant un antigène voisin du nôtre, semble, lui aussi, avoir obtenu satisfaction.

Mais revenons plus en détail sur toutes ces recherches.

1° *Les travaux des autres auteurs sur la mise en évidence de l'allergie*

— Dès 1922, BACHMANN (10) utilisa comme antigène un filtrat d'une émulsion chauffée à 60-65° de souches de *C. pseudotuberculosis* incubées 24 h en gélose. L'inoculation dermique provoquait chez le cobaye sain une réaction inflammatoire, mais BACHMANN constatait que l'intensité de la réponse était plus marquée chez les animaux infectés.

— DESSY (107) fit des essais chez le cobaye. L'injection à des animaux atteints de Pseudotuberculose d'un filtrat de culture en bouillon glyciné de 15 jours était suivie d'une rougeur locale limitée, se maintenant 48 h puis disparaissant. L'allergie apparaissait dès le 4^e jour de la maladie et persistait 2 mois 1/2. Aucune réaction ne se produisait chez les animaux sains.

— Une épidémie de Pseudotuberculose ayant sévi dans l'élevage de cobayes de SAENZ et COSTIL (393), ces auteurs, afin de dépister les bêtes malades, utilisèrent un extrait glyciné de *C. pseudotuberculosis*, préparé comme la tuberculine, mais cet antigène donnait de fausses réactions à l'animal sain. Ils abandonnèrent donc cette préparation et s'arrêtèrent à la préparation d'un antigène à base de corps microbiens formolés. Ces auteurs utilisaient une émulsion en eau physiologique de plusieurs souches de *C. pseudotuberculosis* incubées sur gélose ordinaire et âgées de 6 jours. Cette préparation était additionnée de formol (3 0/00) et mise en tubes scellés à l'étuve à 37° pendant 15 jours. En dernier lieu, cette solution mère formolée était

diluée par de l'eau physiologique de façon à obtenir une opacité correspondant à lcg de corps microbiens par ml. L'intra-dermoréaction était pratiquée à l'aide de 0,1 ml.

La réaction chez l'animal atteint, était assez vive. En 24 heures, apparaît une tache lie de vin, bordée d'une zone œdémateuse et portant une zone nécrotique en son centre. Le deuxième jour, le centre est occupé par une croûte sèche et brunâtre. Après quelques jours, cette croûte finit par tomber et laisse une cicatrice indélébile. Chez l'animal sain, par contre, une petite papule était la seule manifestation le premier jour et cette saillie finissait par disparaître les jours suivants.

BOQUET (52) se servit d'une culture en bouillon dont il tua les germes par chauffage à 60° (1 heure). Après centrifugation, le liquide surnageant fut utilisé en intradermoréaction. Malheureusement, BOQUET obtint des réactions positives chez des animaux témoins, apparemment indemnes de pseudotuberculose. Aussi, estima-t-il que les réactions cutanées perdaient de ce fait « une partie de leur valeur diagnostique ».

VERGE et PLACIDI (456), à l'occasion d'un cas de pseudotuberculose spontanée chez un singe *Macacus rhésus*, ont recherché par intradermoréaction si les trois compagnons de cet animal présentaient un état d'allergie signant l'atteinte par *C. pseudotuberculosis*. Ils inoculèrent, dans le derme du bras gauche, 1/10 de ml d'une culture en bouillon vieille de trois semaines et préalablement chauffée une heure à 60°. Dans le derme du bras droit, à titre de témoin-solvant, ils leur injectèrent 1/10 de ml de bouillon stérile. Voici les conclusions des auteurs: « Nous avons été impuissants à révéler la plus petite réaction allergique et la moindre manifestation d'hypersensibilité. L'absence de toute infection pseudotuberculose fut d'ailleurs vérifiée lorsque survint, quinze mois plus tard, la mort de ces trois animaux. » La cause de leur mort ne fut d'ailleurs pas précisée.

MARACCINI (301), comme SAENZ et COSTIL, voulut reconnaître les animaux infectés lorsque survint une épidémie dans son élevage de cobayes. Il utilisa l'injection d'un filtrat de culture, mais malgré 80 % de réponses positives à l'intradermoréaction, ces animaux ne présentèrent pas de signes de maladie et vivaient encore 6 mois plus tard.

Les auteurs précédents recherchèrent l'allergie par des tests cutanés. Cependant, en 1955, GORET et coll. (167) pratiquèrent cette épreuve chez le chat d'une tout autre manière: ils notèrent la modification de la température rectale d'un animal préalablement inoculé, auquel l'allergène était injecté par voie sous-cutanée. Après avoir essayé une préparation à base de corps microbiens type SAENZ et COSTIL, des préparations où la lyse microbienne était obtenue par les ultrasons seuls ou associés à l'action de la pepsine, ces auteurs finirent par obtenir d'excellents résultats en utilisant un hydrolysate pepsique.

La réaction de l'animal infecté se traduisant par une élévation thermique, il faut obtenir l'équilibre de la température corporelle puis on inocule à l'animal 3/4 ml de l'allergène par voie sous-cutanée. La température est prise dès la première heure, puis toutes les deux heures. L'élévation thermique signant l'état d'allergie débute 3 à 5 heures plus tard; elle atteint son acmé, soit 1,5 à 2° à la 7-8^e heure. La courbe obtenue est variable, présentant soit un pic, soit un plateau; lors du retour à la normale, il est possible de constater une petite hypothermie fugace.

Chez l'homme, la recherche de l'allergie par un test cutané fut pratiquée en particulier par GRANCINI (177) au cours d'une atteinte conjonctivale, réalisant un syndrome de Parinaud attribuée à *C. pseudotuberculosis*. Cet auteur se servit de la souche isolée après ablation chirurgicale d'un ganglion local hypertrophié. Il utilisa une émulsion en eau physiologique d'une culture de 24 h tuée par chauffage d'une demi-heure à 60° et diluée 100 fois. L'injection intradermique de 1/10 de ml de cette préparation provoque

une réaction érythémateuse et prurigineuse qui disparaît en 18 h. Malheureusement, cet auteur n'a pas pratiqué la même inoculation à un sujet témoin.

GIRARD s'est également intéressé à cet aspect du diagnostic biologique et MOLLARET H., après lui. A ce sujet, un passage d'un récent article de MOLLARET (316) résumera leurs essais: « Une intradermoréaction pourrait-elle être utilisée? Nous l'avions espéré, après GIRARD qui fut le premier (1955), avec F. LAMBOTTE à Bruxelles, à l'utiliser en pratique médicale, mais nos résultats ont été décevants: nous avons tour à tour utilisé avec un égal insuccès la pepsine ou les ultrasons. Si quelques malades nous ont donné des réactions tardives et intenses, la fréquence et l'ampleur de réactions précoces semblables chez des sujets témoins privent nos essais de toute signification. Bien plus, GIRARD d'une part à Madagascar, nous-même d'autre part au Congo Belge, régions où jamais encore le bacille de Malassez et Vignal n'a été isolé, avons obtenu un important pourcentage de réactions fortement positives. »

Notons toutefois que l'intradermoréaction de GIRARD fut appliquée dans un cas humain rapporté par ARNULF et BUFFARD (7). De même, dans l'observation de LATAIX et coll. (268), concernant l'atteinte de deux frères de lait par *C. pseudotuberculosis*, et confirmée par le sérodiagnostic, l'intradermoréaction de GIRARD fut très fortement positive. Il s'agissait d'un filtrat de culture en bouillon d'une souche homologue, la contre-épreuve au bouillon témoin était négative. Mais les auteurs font des réserves quant à la spécificité de la réaction, « dont, écrivent-ils, l'interprétation fait actuellement l'objet d'une étude à l'Institut Pasteur ».

KNAPP (243) n'obtint par de bons résultats par l'intradermoréaction, que ce soit chez l'animal infecté expérimentalement ou chez l'homme atteint de formes pseudo-appendiculaires à *C. pseudotuberculosis*.

En effet, des cobayes inoculés depuis deux à six semaines à l'aide de souches virulentes ou toxiques (souches de type III), ne répondent pas au test cutané d'allergie. Par ailleurs, certains cobayes, exempts de pseudotuberculose, font des réactions caractérisées par une papule suivie de nécrose au point d'inoculation.

Enfin, comme nous l'avons déjà dit, H. MOLLARET (317) présenta tout récemment devant l'Académie de Chirurgie, les bons résultats qu'il obtint chez l'homme en utilisant un antigène voisin du nôtre et dont la préparation sera publiée ultérieurement.

2° *Nos travaux personnels*

Nous avons eu l'occasion de nous intéresser à l'allergie cutanée et nous avons préparé un antigène dont l'expérimentation nous a donné toute satisfaction.

A. — **Bases ayant présidé au choix de notre antigène**

Nous avons vu précédemment que les antigènes proposés consistaient essentiellement soit en filtrat ou en liquides surnageants d'un bouillon de culture dont les corps microbiens avaient été détruits spontanément ou par des agents physiques, soit en suspensions en eau physiologique de corps microbiens, formolés ou chauffés.

Toutefois, la plupart des auteurs rapportent, à côté de réponses spécifiques, l'existence d'un certain pourcentage de fausses réactions.

Nous avons testé certaines de ces préparations et nous avons obtenu des résultats faussement positifs. Nous avons utilisé pour cette étude 25 lapins « neufs », c'est-à-dire non malades et qui n'avaient jamais été en contact avec des sujets atteints de pseudotuberculose. Par ailleurs, nous nous sommes assurés que leur sérum ne contenait pas d'agglutinines vis-à-vis de *C. pseudotuberculosis*, même à des taux bas. De nombreux animaux présentèrent en 24 et

même à la 48^e heure des réactions érythémateuses et papuleuses au point d'inoculation. Ces réactions, que l'on peut considérer comme de fausses réactions, paraissent dues aux protéines des milieux de culture ou des corps microbiens dont la présence, même en très petit nombre, est à éviter.

Nous nous sommes proposé alors de préparer un antigène exempt de corps microbiens, de protéines étrangères et même de tout produit chimique. Nous rejetons ainsi les émulsions de corps microbiens, les filtrats de cultures en bouillon, les adjonctions de formol, pepsine, etc. L'idéal nous semblait être une préparation dans laquelle n'entrerait que les substances antigéniques du germe mises en solution dans un liquide isotonique. Cet antigène pourrait donc être utilisé sans qu'il soit nécessaire de pratiquer en même temps une injection témoin du milieu de culture ou du solvant.

En outre, nous désirions obtenir un test d'allergie *cutanée* qui nous semble plus facilement applicable chez l'homme comme chez l'animal que la recherche de l'allergie basée sur une modification de la température. Cette dernière méthode appliquée par GORET chez le chat répond à des exigences particulières à l'étude chez cet animal.

La tularine, mise au point par V. DE LAVERGNE*, pour le diagnostic de la tularémie, répondait à ces conditions; nous avons donc calqué la préparation de notre antigène sur celle de la tularine.

B. — Technique de préparation

Etant donné l'existence de cinq types différents connus jusqu'alors de *C. pseudotuberculosis*, nous avons préparé cinq antigènes correspondants. Chaque type de bacille de Malassez et Vignal est ensemencé sur 10 tubes de gélose ordinaire et incubé à 37° pendant 48 h.

* Acad. Méd. Séance du 21 février 1950.

Les cultures sont alors émulsionnées en eau physiologique. Cette émulsion doit être faite par agitation d'une petite quantité de liquide mise dans chacun des tubes; on évite ainsi d'entraîner des particules de gélose qui pourraient donner de fausses réactions lors de l'intradermo-injection. L'émulsion obtenue est placée en ballons capchonnés durant trois semaines à l'étuve à 37°. Cette durée est suffisante pour obtenir l'autolysat de la plus grande partie des corps microbiens et la diffusion de leur constituants antigéniques dans le liquide.

Afin d'obtenir des préparations comparables et toujours égales à elles-mêmes, nous apprécions la turbidité au spectrophotomètre de SPEKKER, et une dilution est effectuée pour amener toutes les préparations à la même densité optique.

Afin de débarrasser le liquide de tous les corps microbiens, nous utilisons au début de notre expérimentation la simple centrifugation maintenue 10 minutes à 4 600 T/M. Le surnageant était mis en ampoules, scellées et chauffées une heure à 55-57° au bain-marie. Un contrôle de stérilité était effectué sur une ampoule du lot. Ultérieurement, nous avons préféré faire suivre la centrifugation d'une filtration (Filtre Seitz EK). Le liquide est traité ensuite de la même manière: mis en ampoules qui seront scellées, chauffées à 55° pendant une heure et la stérilité est finalement contrôlée.

Nous avons modifié ainsi notre technique primitive pour éliminer tout corps microbien. En effet, un séjour de trois semaines à 37° ne suffit pas pour lyser tous les germes de l'émulsion et si l'on ensemence sur un milieu liquide une quantité importante de culot obtenu et que l'on poursuive l'incubation pendant 4 à 5 jours, on finit par déceler une culture discrète. Toutefois, il ne se produit pas de culture secondaire dans nos ballons, mais seule la destruction de certains germes est retardée par rapport à l'ensemble.

Certes, ces bactéries seront détruites par le chauffage mais il ne doit pas persister de corps microbiens, même morts, ni de débris de gélose. La moindre trace de corps microbiens peut être à l'origine de fausses réactions positives et la centrifugation n'est pas toujours parfaite à ce sujet.

C. — Etude de notre antigène chez l'animal

Nous avons d'abord voulu vérifier sur des lapins, exempts de pseudotuberculose, que notre antigène était incapable de provoquer des réactions faussement positives.

ETUDE DE L'ANTIGÈNE CHEZ L'ANIMAL SAIN

Nous avons étendu notre expérimentation à 90 lapins répondant aux conditions suivantes que nous avons tenu à imposer pour écarter toute suspicion de pseudotuberculose : animaux apparemment sains, sans antécédents pathologiques, sans notion de contact avec des animaux malades et ne possédant pas d'agglutinines dans leur sérum vis-à-vis de *C. pseudotuberculosis*.

Tous reçurent par voie intradermique des doses variant de 1/10 à 1 ml.

82 lapins, parmi 90 testés n'eurent aucune réaction, quel que fût le type d'antigène injecté et quelle que fût la dose.

Chez 5 lapins, il apparut quelques heures après l'inoculation un léger érythème, rose pâle, au niveau du point d'injection. Toutefois, cette réaction, toujours peu marquée, s'éteignait rapidement et n'existait plus à la 48^e heure au maximum.

3 lapins présentèrent, même au 2^e jour, une réaction paraissant positive. Toutefois, il n'existait qu'une rougeur sans l'élément papuleux qui accompagne toujours la réaction d'allergie.

Nous pouvions conclure de ces essais que notre antigène ne donnait pas de fausses réactions, quel que fût le type antigénique utilisé.

ETUDE DE L'ANTIGÈNE CHEZ LE LAPIN INFECTÉ

Avant d'entreprendre cette étude, il était indispensable de connaître la dose de *C. pseudotuberculosis* qui pouvait créer chez le lapin une infection, non aiguë, d'évolution suffisamment lente pour permettre le développement de l'allergie.

Avec nos souches de collection et vis-à-vis du lapin, animal peu réceptif, nous avons obtenu de bons résultats en utilisant une injection unique d'une émulsion de bacilles de Malassez et Vignal vivants et virulents, à raison de 1/2 ml par voie sous-cutanée.

Naturellement, les animaux furent soumis à un contrôle préalable qui s'est révélé négatif (intra-dermo-injection et séro-diagnostic).

10 jours après l'inoculation, 5 groupes de deux lapins reçurent une intra-dermo-injection de l'antigène préparé avec le type correspondant de *C. pseudotuberculosis*. Dès la 24^e heure, tous les animaux présentèrent une réaction érythémateuse importante localisée au point d'injection et le deuxième jour, la réaction était plus nette encore : à l'élément maculeux, s'ajoutait une papule visible et palpable de 1 cm de diamètre environ. Cette réaction s'estompa les jours suivants et disparut sans laisser de traces.

APPRÉCIATION DE LA DOSE D'ANTIGÈNE A UTILISER

Afin de préciser quelle était la dose optimum à utiliser nous avons pratiqué, sur des animaux à intra-dermo-réaction positive, des essais avec différentes dilutions de notre solution antigénique.

La solution mère fut utilisée pure, diluée de moitié, au 1/5, au 1/10 et au 1/20, à raison de 0,1 ml par inoculation. Il n'existe pratiquement pas de différences des réactions observées, quelle que soit la dilution utilisée. Seul,

l'emploi de dose pure peut présenter dans certains cas une réaction érythémateuse de plus grandes dimensions, mais la différence reste minime.

Nous avons décidé d'utiliser alors une dilution de 1/10 de notre préparation, sous un volume de 0,1 ml.

ABSENCE DE SPÉCIFICITÉ DE TYPE

Nous possédions cinq solutions antigéniques différentes, chacune correspondant à un type sérologique de bacille de Malassez et Vignal.

D'autre part, nous avons inoculé 25 animaux à raison de 5 lapins par type de *C. pseudotuberculosis*. Afin de vérifier qu'il n'existait pas de spécificité de type (comme dans la brucellose par exemple), nous avons pratiqué cinq intra-dermo-réactions pour chaque lapin. Ainsi les lapins inoculés avec une souche de type I reçurent des intra-dermo-injections des antigènes du type homologue, mais aussi des autres types II, III, IV et V. De même pour les lapins inoculés par un type II, ainsi que ceux de type III, IV ou V.

Tous réagirent positivement et sans ambiguïté dans les délais habituels.

Nous pouvions conclure qu'il n'existait pas de spécificité de type et qu'un animal inoculé avec un type sérologique, répondait à l'intra-dermo-réaction d'antigènes issus de tous les types du bacille de Malassez et Vignal.

Nous avons utilisé pour cette étude les souches 14/I, 16/II, 43/III, 32/IV et 25/V, mises aimablement à notre disposition par le Docteur GIRARD, Chef de Service à l'Institut Pasteur; or, parmi elles, la souche 43/III nous a retenu plus longuement, étant donné l'existence possible d'une toxine qui aurait pu apporter des modifications à nos résultats. Cependant, dans aucune circonstance, nous n'avons remarqué de différence avec les autres types et l'inoculation d'un antigène préparé avec ce type, inoculé à doses très importantes (jusqu'à 3 ml de la solution

mère), ainsi qu'à doses itératives, n'a donné lieu à aucun effet particulier ni chez l'animal neuf, ni chez l'animal inoculé et à intra-dermo-réaction positive.

ABSENCE D'HÉTÉROALLERGIE

a) *Vis-à-vis de P. septica, P. tularensis et Brucella*

Afin de vérifier la spécificité de notre antigène, nous avons inoculé un certain nombre de lapins avec *P. septica* (4 animaux), avec *P. tularensis* (2 animaux), et enfin avec des *Brucella* (2 lapins). Des intra-dermo-injections pratiquées avec notre antigène, à des périodes différentes de l'évolution de la maladie expérimentale, se sont toujours montrées négatives, révélant ainsi la spécificité de l'antigène vis-à-vis de *C. pseudotuberculosis*.

b) *Vis-à-vis de P. pestis*

Nous n'avons pas étudié cet aspect de la question, mais nous pensons qu'il serait d'un grand intérêt de rechercher ce que produirait l'introduction de notre antigène chez l'animal ou l'homme atteint d'affection à *P. pestis*. Y aurait-il en particulier une réponse positive à une telle épreuve apportant ainsi un argument de plus en faveur de la parenté de ces deux germes?

L'expérience inverse serait également à tenter : préparer d'une façon semblable ou non un antigène à partir de *P. pestis* et rechercher l'effet de l'intra-dermo-réaction de ce produit chez le sujet atteint de peste et chez celui atteint de pseudotuberculose.

c) *Vis-à-vis de certaines Salmonella*

Etant donné l'existence de rapports sérologiques entre certains types de *C. pseudotuberculosis* et de *Salmonella*, étant donné d'autre part, que H. MOLLARET a rapporté l'existence d'intra-dermo-réactions positives chez des su-

jets vaccinés au T A B, nous avons décidé d'inoculer 10 lapins avec :

- *Salmonella typhi* (2 animaux),
- *Salmonella paratyphi B* (2 animaux),
- *Salmonella enteriditis* (2 animaux),
- *Salmonella typhi murium* (2 animaux),
- du vaccin T A B (2 animaux).

Ces différents animaux subirent des intra-dermo-injections de notre antigène 8 jours, 15 jours et un mois plus tard à raison de 0,1 ml de la solution mère et d'une dilution au 1/10 de cette solution. Jamais, nous n'avons observé de réaction positive.

d) *Vis-à-vis du bacille de Koch*

Dans une publication récente, JOUBERT et OUDAR (226) rapportent que des cobayes, utilisés pour le diagnostic expérimental de la tuberculose, réagirent à la tuberculine d'une façon apparemment positive, alors qu'en fait ils étaient atteints de pseudotuberculose à bacille de Malassez et Vignal. Auparavant, BORDET (54) avait montré que les cobayes tuberculeux ou atteints de pseudotuberculose à *C. pseudotuberculosis* réagissent de la même façon à l'inoculation de culture de colibacille ou de proteus, révélant une allergie non spécifique.

Nous n'avons pu vérifier de tels faits; 10 cobayes tuberculisés par l'injection de culture de bacille de Koch depuis un mois, reçurent chacun une intra-dermo-injection (0,1 ml d'une solution diluée au 1/10) de notre antigène. A la 24^e heure, ainsi qu'au 2^e jour, aucun n'avait réagi, alors qu'ils présentaient une réaction à la tuberculine particulièrement nette.

Nous pensons donc que notre antigène est capable de révéler un état d'allergie au cours de l'infection expérimentale du lapin à *C. pseudotuberculosis*.

DATE D'APPARITION ET DURÉE DE L'ALLERGIE

Afin de préciser quelle était la durée de la phase anté-allergique, 25 lapins neufs furent utilisés. Répartis comme précédemment en cinq lots de cinq individus chacun, ils furent inoculés par voie sous-cutanée à raison de 1/2 ml d'une émulsion du germe vivant correspondant à chacun des cinq types de *C. pseudotuberculosis*. Des intra-dermo-réactions furent pratiquées les 3°, 5° et 7° jours suivants, avec le type d'antigène correspondant.

Le troisième jour, toutes les réactions furent négatives. Par contre, le cinquième jour, toutes furent positives, au même degré.

Nous avons considéré que la phase anté-allergique est d'environ 4 jours dans le cas de la pseudotuberculose expérimentale du lapin; nous rejoignons ainsi les conclusions de DESSY (107). De même, cet auteur avait noté que l'allergie persistait jusqu'à 2 mois 1/2 dans un cas d'infection chez l'animal. Nous avons aussi essayé de préciser la durée de l'allergie. Ce fut difficile à établir de façon exacte, car l'étude que nous avons entreprise portait sur des lapins infectés et la mort de ces animaux vint mettre un terme à nos observations dans la plupart des cas. Toutefois, nous pouvons affirmer que jamais l'allergie ne s'est éteinte avant la mort des animaux, c'est-à-dire dans des délais variant de deux à huit mois. Un seul survécut 11 mois 1/2.

L'état d'allergie persiste croyons-nous fort longtemps.

ETUDE DE NOTRE ANTIGÈNE CHEZ L'HOMME

Nous ne pouvons apporter d'éléments aussi concluants en ce qui concerne l'utilisation de notre antigène chez l'homme. Malgré une recherche systématique faite durant 2 ans, nous n'avons rencontré qu'un cas de pseudotuberculose humaine, il s'agissait d'une adénite mésentérique chez un enfant de 3 ans dont la preuve fut apportée par la cli-

nique, l'anatomie pathologique, la présence d'agglutinines à un taux élevé. Cet enfant présentait en outre une intra-dermo-réaction fortement positive vis-à-vis de notre antigène.

Sur un grand nombre de cas, nous avons pu vérifier que notre antigène ne donnait pas de fausses réactions chez les sujets exempts de pseudotuberculose.

117 intra-dermo-injections furent en effet pratiquées chez des malades atteints d'affections médicales ou chirurgicales diverses. Jamais nous n'avons observé de réaction cutanée d'allergie, ni après 24 h, ni après 48 h.

Enfin, nous avons pu vérifier que comme chez l'animal, nous n'obtenions pas de réactions cutanées chez 24 sujets récemment vaccinés au T A B ou atteints de salmonellose.

En conclusion, nous pensons que *C. pseudotuberculosis*, comme beaucoup de *Parvobacteriaceae* possède un pouvoir allergisant marqué.

Nous insisterons ultérieurement sur son intérêt diagnostique.

DEUXIEME PARTIE

POUVOIR PATHOGÈNE

C. pseudotuberculosis est essentiellement un bacille pyogène. Sa virulence est très variable d'une souche à l'autre et semble s'atténuer assez rapidement par repiquages successifs et vieillissement.

Il existe toutefois des exceptions et DUMAS (124) cite quelques souches qui ont gardé un pouvoir pathogène élevé vis-à-vis du cobaye (1/50 000 de ml) malgré une conservation de 7 ans. Le même auteur estime que la plupart des souches, dont l'isolement est récent, se montrent virulentes vis-à-vis du cobaye par l'inoculation intraveineuse ou sous-cutanée de doses relativement faibles (1/1 000 à 1/20 000 de ml). Certaines souches sont beaucoup plus virulentes vis-à-vis de cet animal qui se montre sensible à la dose de 1/100 000 dans ces cas particuliers.

A l'action propre du germe, il y a lieu d'ajouter pour quelques souches un pouvoir toxique.

Nous allons étudier successivement ce pouvoir chez l'animal et chez l'homme.

CHAPITRE I

POUVOIR PATHOGÈNE CHEZ L'ANIMAL

Divers agents sont susceptibles de donner des lésions macroscopiquement semblables à celles de la tuberculose. Ces « pseudotuberculoses » peuvent être dues à des substances inertes, des champignons ou des corps microbiens ; il est toutefois convenu de n'employer le terme « Pseudotuberculose » que dans le cas d'infection à bacille de Malassez et Vignal.

A. — **Maladie spontanée**

Nous envisagerons tout d'abord la maladie spontanée et ensuite l'infection expérimentale.

La pseudotuberculose fut d'abord observée en médecine vétérinaire, en particulier chez le cobaye et chez le lapin et l'on crut longtemps que cette affection était l'apanage des rongeurs.

L'observation de MALASSEZ et VIGNAL (1883) (298), à l'origine de la découverte du germe, est fort probablement une pseudotuberculose spontanée du cobaye, dont l'affection latente fut révélée par l'inoculation de fragments d'un nodule caséeux prélevé à l'avant-bras d'un enfant mort de méningite tuberculeuse.

Ultérieurement, EBERTH (1885-1886) (127) décrivit les mêmes lésions viscérales, à savoir des tubercules multiples, de tailles variables, chez un lapin qui présentait pour tout symptôme un amaigrissement inexpliqué. A cette oc-

casion, EBERTH proposa le terme de Pseudotuberculose, insistant sur l'analogie macroscopique des lésions dues à *C. pseudotuberculosis* avec celles dues au bacille de Koch.

Progressivement, toutefois, la sensibilité d'autres espèces animales à ce germe apparut possible et les publications se multiplièrent, montrant que tous les animaux ou presque sont réceptifs. GIRARD (155) (158) pense cependant que certaines régions sont exemptes de pseudotuberculose « notamment au sud du Sahara, au Congo Belge, à Madagascar, comme au Viet-Nam ».

Certaines catégories d'animaux sont atteintes à l'état endémique, alors que les autres ne le sont que sporadiquement ou à l'état isolé. C'est du moins ce que semble indiquer l'inégale importance quantitative des cas connus. Est-ce là le reflet de la réalité ou la conséquence d'une étude insuffisante de la maladie? Des recherches systématiques pourraient seules trancher la question.

ESPÈCES ATTEINTES - ASPECT CLINIQUE

Il ne faut pas considérer cette revue générale comme limitative et complète; elle n'est, en fait, que le reflet des principaux cas parus dans la littérature. Deux groupes d'animaux seront étudiés: les Mammifères et les Oiseaux.

Dans chacun d'eux, les différentes espèces animales seront énumérées en suivant l'ordre de fréquence avec laquelle elles sont atteintes de pseudotuberculose.

1. — Mammifères

1° *Le Cobaye* est particulièrement sensible à l'action du bacille de Malassez et Vignal, et les épizooties décimant les élevages sont bien connues.

Parmi les très nombreux travaux consacrés à la pseudotuberculose du cobaye, nous citerons ceux de: EBERTH (126), PFEIFFER (350), ZAGARI (474), BYLOFF (67), BASSET (13), BLASI (39), RAMON (370), van SACEGHEM (389), DESSY (107), NICOLLE et SPARROW (327), GATÉ et BILLA

(146), BISHOP (37), BOQUET (51), BRANDSTETTER (57), DOBIJOWA (114), MARACCINI (301), van DORRSEN (120), MAGLIONE (296), etc...

L'aspect clinique n'est pas caractéristique et nous verrons ultérieurement qu'il en est de même chez toutes les espèces.

On décrit depuis RAMON (1914) (370) différents types cliniques. Dans le type *classique*, le plus fréquemment observé, l'animal présente un amaigrissement rapide. Le ventre est mou et flasque, l'échine est saillante, en « lame de couteau » (NICOLLE), l'animal se tient pelotonné sur lui-même, le poil hérissé, dyspnéique. L'évolution dure 10 à 15 jours, parfois plus et se termine par la mort. Dans le type *septicémique*, l'animal apparemment sain, se tient brusquement immobile, le poil hérissé, tremblant, dyspnéique et meurt en 24 ou 48 h, avec des signes d'asphyxie. Ce type est relativement rare. RAMON décrivait en outre un type *ganglionnaire*, caractérisé par une tuméfaction des ganglions cervicaux et sous-glossiens. Mais par la suite, VINZENT (460) montra que cette forme particulière était due, non à *C. pseudotuberculosis*, mais à un bacille anaérobie strict. Enfin, il faut signaler l'existence de formes *chroniques* ou *latentes*, à la base d'erreurs d'interprétations possibles lors d'inoculation de produits pathologiques.

Le diagnostic est soupçonnée à l'autopsie. On constate alors des lésions viscérales siégeant principalement au niveau de la rate et du foie, parfois aux poumons et dans la paroi intestinale. Le diagnostic de certitude ne peut être apporté que par la découverte du germe ou des preuves indirectes de sa responsabilité dans cette maladie.

2° Des cas sporadiques sont signalés chez le *Lièvre* et le *Lapin*. La première observation de l'affection chez le Lapin est celle d'EBERTH (1886) (127), observation pour laquelle il créa le terme de Pseudotuberculose. Parmi les études consacrées à ce sujet, citons celles de DORR (116),

MEGNIN et MOSNY (306), BASSET (13); les thèses de AUDRAS (9), VAUTRIN (454); les publications de MORETTI (321), STEPHAN (421), de MENDONCA et coll. (103), CLAPHAM (83), GOYON (171), etc...

La clinique n'est pas évocatrice; perte de l'appétit, amaigrissement, hérissément des poils, diarrhée, troubles de l'équilibre, sont les symptômes le plus souvent rencontrés.

Des épidémies ont été décrites chez le Lièvre [MEGNIN et MOSNY (306), GOYON (171)...] Par contre le Lapin semble peu sensible tant en ce qui concerne la maladie naturelle que l'infection expérimentale.

Plusieurs cas d'appendicite spontanée chez le Lapin furent présentés en 1897 à la Société de Biologie. Ce fut d'abord CHARRIN (76) qui rapporta l'observation de cette affection chez 6 lapins et dont le germe responsable était l'agent de la Pseudotuberculose. Puis, successivement, MOSNY (323), JOSUE (225) et GOUGET (170) décrivirent des faits identiques. Toutefois, CHARRIN ultérieurement mit en doute la spécificité lésionnelle du germe.

3° Chez le *Chat*, l'affection est assez souvent signalée. Son intervention possible dans la transmission de la maladie à l'homme a déjà été soulignée par ALBRECHT (1) (1910). MOLLARET (316), comme ALBRECHT, pense qu'il est l'intermédiaire entre les rongeurs et les oiseaux, d'une part, et l'homme d'autre part. Plusieurs thèses furent consacrées à la maladie chez cet animal [T'HOEN (1902), CHAPPUIS (75), COMMUNAL (90), PILET (353)]. Parmi les publications, citons celles de GALAVIELLE (142), T'HOEN* (1902), TOTTIRE IPPOLITO (431), LEBLOIS (278), COCU, TRUCHE et BAUCHE (86), PALLASKE et MEYN (341), HERMS (201), VERGE et coll. (457), STEPHAN (421), T'HOEN (427), etc... GALAVIELLE (1898) semble être le premier à avoir attiré l'attention sur l'atteinte possible du Chat. Son observation est toutefois peu probante car elle

* Cité par BOQUET (51).

concerne un chat suspect de rage, dont la matière cérébrale, inoculée au cobaye, entraîna la mort de cet animal par pseudotuberculose.

La maladie dure habituellement 2 à 3 semaines. Elle est de diagnostic difficile sinon impossible, elle se manifeste parfois par un ictère, une perte de l'appétit, de la constipation ou plus souvent de la diarrhée. (La diarrhée est pour GIRARD (156) un signe courant et il préconise la recherche du germe par coproculture.) A l'autopsie, on trouve souvent un tissu adipeux ictérique, un exsudat péritonéal et de multiples nodules farcissant le foie hypertrophié.

GORET et coll. (169) estiment significative l'association des signes suivants observés chez un chat adulte: « vomissements, inappétence, soif ardente, anémie extrême avec subictère, prostration accompagnée d'une vive douleur de l'hypochondre droit, du sinus costolombaire et des dernières vertèbres dorsales ».

4° *La Souris* est réceptive, ce fait soupçonné par ALBRECHT (1), a été vérifié expérimentalement par SAISAWA (395), BACHMANN (10), UMLAUF (448), VERGE et PLACIDI (456), DOBIJOWA (114), PRESTON et coll. (365), THAL (423), FLAMM et KOVAC (140), POMANSKAJA (361), et on a décrit une épizootie dans un élevage (ECHENIQUE et coll.) (129). Elle serait un réservoir de virus: ALBRECHT (1), MURRAY PULLAR (366), OLT (337), MOLLARET (316).

Le Rat a été considéré longtemps comme réfractaire, à l'inverse de ce qui se produit avec *P. pestis*. Nombreux sont les exemples où l'inoculation de *C. pseudotuberculosis* au Rat, ne fut suivie d'aucun effet pathogène. Nous citons par exemple ROMAN (370) qui ne put transmettre la pseudotuberculose à 3 rats inoculés par voie transcutanée, sous-cutanée ou intrapéritonéale avec une souche d'origine humaine. TOPPING et coll. (430) n'obtinrent pas la mort du rat, ni la formation de lésions viscérales par inoculation intrapéritonéale ou sous-cutanée. HAAS (182) inocu-

lant 5 rats n'eut pas plus de succès. Seul, un rat sacrifié 14 jours après l'inoculation, présentait quelques nodules spléniques. L'inoculation de ces lésions à un cobaye entraîna sa mort par pseudotuberculose. TOPPING, PRESTON et MAITLAND (365), etc... conclurent à l'insensibilité du Rat blanc. GIRARD (155), citant les méthodes de différenciation entre *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis*, mentionne l'absence de pouvoir pathogène chez le Rat, comme spécifique de *C. pseudotuberculosis*. Or, DE BLASI (39) isole une souche pathogène pour le Rat sauvage et le Rat blanc; BESZONOWA (28) trouva des souches pathogènes pour le Rat blanc; HAAS (182) isola le bacille de Malassez et Vignal des organes d'un rat, *Rattus norvegicus*; de même POMANSKAJA (361), chez *Rattus rattus*. THAL (423) pense que le Rat blanc serait sensible, mais seulement aux souches toxiques de *C. pseudotuberculosis*.

Mais, si le Rat n'est pas lui-même régulièrement sensible, il peut être vecteur. Il a été soupçonné de jouer ce rôle par différents auteurs à propos d'épizooties, KARLSSON (230), chez les Oiseaux, CHAPMAN (74) chez le Chinchilla : ou de contaminations humaines, ALBRECHT (1), DUJARDIN-BEAUMETZ et coll. (123), SNYDER et VOGEL (420) KUHLMANN et HERRMANN (254)... Enfin, BLAXLAND (40), au cours d'épizooties chez le Dindon, isola *C. pseudotuberculosis* chez des rats du voisinage, apparemment sains. Et URBAIN (449) accusa les rats de transporter le germe à partir d'un élevage de cobayes vers les singes du Muséum.

5° *Le Singe* paraît également assez réceptif et les cas seraient certainement plus nombreux si des recherches systématiques étaient effectuées. Ainsi URBAIN (449) isola 14 souches de *C. pseudotuberculosis* à l'autopsie de singes morts au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. De 1931 à 1942, cet auteur observa la maladie chez un Chimpanzé, 4 Hamadryas, 2 Cynocéphales babouins, 2 Cercopithèques grivets, 1 Magot, 3 Macaques rhésus et 1 Macaque de Buffon.

Les premières observations françaises semblent être celles de SAENZ (391) chez un Cercopithèque callitriche, SAENZ et COSTIL (392) chez un Mangabey (genre *Cercocebus*); VERGE et PLACIDI (456) chez un *Macacus rhésus*. La première épizootie est signalée par URBAIN et NOUVEL (451). Elle atteint 15 singes « *Erythrocebus patas* » qui venaient d'A.O.F. et étaient depuis peu à la singerie du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris.

NOUVEL et RINJARD (333) isolent *C. pseudotuberculosis* chez deux singes Cynocéphales (*Papio papio*). ALMEJEW (2) en relate également deux cas.

Ici encore, le diagnostic clinique ne peut être fait, les symptômes sont inexistantes, ou s'ils existent, ne sont pas caractéristiques.

Ainsi, NOUVEL et RINJARD n'ont isolé les singes qu'à la veille de leur mort, et seulement parce qu'ils avaient le poil terne et étaient moins vifs qu'habituellement. Une partie des animaux malades de URBAIN et NOUVEL ne présentèrent aucun signe et les autres étaient atteints de contractions musculaires, de troubles de l'équilibre, de crises épileptiques.

A l'autopsie, on note: un épanchement péritonéal fréquent, les nodules purulents sur le foie et la rate et parfois les poumons. Enfin, il n'est pas rare de constater une hypertrophie des ganglions mésentériques, mais ces lésions peuvent être discrètes ou inexistantes.

6° A côté de ces cas, de nombreuses espèces sont atteintes occasionnellement ou tout au moins les observations concernant la maladie chez elles sont exceptionnelles. Nous citerons:

Le Bœuf serait réceptif (MAZZINI*) (1897), de même que le *Cheval* (SCHLAFFKE) (401).

Il y a lieu de faire des réserves en ce qui concerne les cas décrits par PFEIFFER 1888)** chez le Cheval et No-

* Cité par KNAPP (243).

** Cité par J. DECOUZE (101).

CARD (332) chez la Vache. En effet, le Cheval de PFEIFFER était atteint d'une maladie tuberculiforme dont les lésions déterminent une pseudotuberculose quand elles sont inoculées au cobaye mais aucun trouble n'est noté si cette inoculation est faite à des chevaux.

Quant à la Vache de NOCARD, le jetage injecté au cobaye le fait mourir de pseudotuberculose, mais la vache elle-même ne présente pas de lésions pseudotuberculeuses.

Le Daim a été trouvé atteint de pseudotuberculose par ZWART et coll. (479), JASINSKA et coll. (223).

Le Cerf, par IPPEN et STOLL (215).

L'atteinte du *Mouton* est relatée par PULLAR (366), DOBIJOWA et coll. (113) et KAMINSKY (228). JAMIESON et SOLTYS (222) décrivent une orchépididymite infectieuse chez le Bélier.

On signale des cas chez :

La Chèvre : RAJACOPALAN (368).

Le Castor : ZSCHOKKE (478), CLAUSSEN (84), MORETTI (321), PILET (354).

Le Raton laveur, le Tamanoir : STEPHAN (421).

La Loutre : THAL (423).

Le Chinchilla : CHAPMAN (74), LEADER et coll. (277), BENITO et BORREL (22).

La Taupe : GOLOVIN (164).

Le Daman : MOLLARET (315).

Le Puma : JENSEN (cité par CHRISTENSEN), (81).

Le Lion : URBAIN, NOUVEL et BULLIER (452).

Le Renard : KARLSSON (230), EIELAND (131).

Le Porc n'y échappe pas, EIELAND (131) en signale 3 cas. La maladie se traduit par un retard de croissance chez les jeunes et de la toux chez le porc adulte (JACOTOT et coll.) (220). WRAMBY et Coll. (470), etc...

Le Chien est exceptionnellement atteint (1 cas connu actuellement). COLLET et coll. (89).

2. — Oiseaux

1° *Le Dindon*. Des épizooties semblent sévir assez fréquemment au sein d'élevages de dindons. Décrite par BECK et HUCK en 1925 (18) sous le nom de PARACHOLERA, puis par LERCHE (224), cette affection fut rapportée par la suite à une action du bacille de la pseudotuberculose des rongeurs par LERCHE (285), BECK (17), TRUCHE et BAUCHE (437). Ces derniers auteurs réussirent à isoler le bacille de Malassez et Vignal de la moelle osseuse de ce volatile. Le germe fut également isolé dans les cas publiés par STEPHAN (421) chez deux dindes, KARLSSON (230) (10 cas); BLAXLAND (40) à partir de cadavres de dindons. MATHEY et SIDDLE (305) dans le sang du cœur et le foie d'une dinde de 8 mois... Chez cet animal, l'affection peut durer 3 à 4 jours. Elle se manifeste par un amaigrissement croissant, l'animal refuse toute nourriture; une diarrhée jaune-verdâtre apparaît bientôt, les plumes se hérissent, les ailes et la queue sont tombantes, les caroncules et les pendeloques se décolorent, la peau est livide. Enfin, le didon meurt, parfois après une phase comateuse. Comme chez le cobaye, la maladie se traduit par la formation de nodules sur les viscères.

2° *La Poule*. Chez la Poule atteinte de Pseudotuberculose, on note une perte de l'appétit, de l'amaigrissement, de la diarrhée; en outre, la raideur des pattes, des troubles de la marche, des convulsions sont signalés.

En 1933, TRUCHE et BAUCHE (439) ne savent s'il faut considérer le bacille de Malassez et Vignal comme l'agent pathogène ou comme un « germe de sortie », la maladie survenant souvent en même temps que la diphtérie ou le coryza. Le problème est résolu en 1937 quand TRUCHE et ISNARD (440) isolent l'agent responsable de la moelle osseuse de poules mortes au cours d'une épizootie. Le rôle pathogène de *C. pseudotuberculosis* fut confirmé par les recherches de KARLSSON (230). PIĄSECKA-SERAFIN (351), etc...

La maladie a également été signalée chez le Caneton, en particulier par PLASAJ (357), TRUCHE et BAUCHE (438).

3° Chez le *Pigeon*, des cas ont été publiés par DOLFEN (115), BECK et HUCK (17), TRUCHE (439), LESBOUYRIES (286), MORETTI (321)... CLAPHAM (183) relate une épizootie atteignant 42 sujets parmi les pigeons bleus dans le Comté de HAMPSHIRE.

Les animaux atteints sont prostrés; ils se tiennent la tête basse, les ailes tombantes, agités de faibles tremblements. Quand on les oblige à se déplacer, ils apparaissent affaiblis et manifestent une boiterie prononcée. Sans appétit, diarrhéiques, ils meurent en 3 à 8 jours. L'autopsie révèle, en plus des lésions habituelles au foie et à la rate, de fins nodules au niveau du duodénum.

4° *Le Canari* est également très sensible et fait habituellement une forme aiguë, d'évolution rapidement mortelle. Apathique, somnolent, il ne mange pas, ne boit pas, la mort est parfois précédée de convulsions.

Ont observé la maladie chez le Canari: PFAFF (349), MIESSNER et SCHERN (313), BECK et HUCK (18), TRUCHE et BAUCHE (438)... Ces derniers auteurs rapportent les lésions observées au cours d'une épidémie qui tua 150 canaris en quelques mois. Ces oiseaux présentèrent de nombreux nodules au niveau du foie et de la rate. Le rôle du bacille de Malassez et Vignal, soupçonné par la découverte d'un bacille Gram négatif à l'examen direct des nodules, est confirmé par l'obtention du germe en culture et par son agglutination par un sérum spécifique.

5° Enfin, de nombreuses autres espèces ont été trouvées atteintes de pseudotuberculose. Citons entre autres:

La Perdrix: KARLSSON (230), CLAPHAM (83)...

Le Faisan: par TRUCHE et BAUCHE (439), CLAPHAM (83).

L'Alouette: CLAPHAM (83).

La Pie : PULLAR (366).

La Caille : CLAPHAM (83).

Le Merle : BEAUDETTE (16).

Le Toucan : URBAIN et NOUVEL (450).

Le Cygne : TRUCHE (435).

B. — Le pouvoir pathogène expérimental

La maladie expérimentale est réalisable chez un grand nombre d'espèces, mais avec plus ou moins de succès.

Parmi les *oiseaux*, le Pigeon est sensible ainsi que le Canari et le Dindon.

La maladie est transmissible au *Chat* et au *Singe*.

Quant aux animaux communs des laboratoires: rat, souris, lapin et cobaye, ils ne sont pas tous également utilisables par suite de l'irrégularité de leurs réceptivité.

Le *Rat*, nous l'avons vu, est pratiquement réfractaire, sauf s'il s'agit de souches toxiques (THAL).

La *Souris* est sensible par voie intrapéritonéale en utilisant une souche très virulente. Dans ces conditions, elle meurt en une semaine environ en présentant des nodules caractéristiques sur le foie et la rate.

Le *Lapin* est sensible en général. Aux nodules spléniques et hépatiques seraient assez souvent associés des modules rénaux.

Le *cobaye* reste l'animal le plus intéressant pour l'étude de la maladie expérimentale, parce que régulièrement réceptif. Toutefois, il présente l'inconvénient d'être sensible à la maladie spontanée.

VOIES D'INOCULATION

a) *Inoculation par voie orale*

L'animal maigrit rapidement, à tel point que l'échine fait saillie, le ventre est flasque, une palpation fine permet parfois de sentir des ganglions mésentériques hypertrophiés. La mort survient en 10 à 15 jours. L'ouverture de

la paroi abdominale révèle souvent l'existence d'un exsudat sérofibrineux, le foie et la rate hypertrophiés apparaissent rougeâtres, farcis de nodules de tailles variables (1 à 2 mm), jaunâtres et grisâtres. Quelques nodules incrustent la paroi intestinale. Les ganglions mésentériques sont gros, caséeux ou franchement purulents à la coupe. Parfois, le poumon présente quelques tubercules.

b) *Inoculation trans-cutanée, sous-cutanée ou intramusculaire*

Elle est suivie en 24 ou 48 heures par la constitution d'un abcès au point d'inoculation; les ganglions régionaux sont hypertrophiés très rapidement. Il y a finalement ouverture de l'abcès puis émission de pus. L'animal maigrit et meurt en 8 à 10 jours, parfois plus s'il s'agit d'une inoculation par une souche de culture. L'autopsie permet de reconnaître les lésions classiques siégeant au niveau de la rate, du foie et des poumons. Un exsudat peut exister dans le péritoine, le péricarde. L'intestin n'est pas modifié.

c) *Inoculation par injection intra-veineuse*

La mort est rapide, en 3 à 4 jours le plus souvent. La rate et le foie sont hypertrophiés sans nodules visibles. Des épanchements sont observés dans le péritoine, parfois le péricarde.

S'il s'agit de souches peu virulentes, l'évolution est plus longue durant 10 à 30 jours, et l'aspect observé est comparable à celui obtenu par inoculation sous-cutanée ou intramusculaire.

d) *L'inoculation par voie intrapéritonéale*

Elle entraîne chez le cobaye mâle, si la dose n'est pas trop importante, une vaginalité signalée par GALAVIELLE (143), CAGNETTO (68), BASSET (13). Au 3^e ou 4^e jour, on note un oedème au niveau des bourses et les testicules, très apparents, ne peuvent être pulsés dans l'abdomen. La mort survient au 9^e jour environ.

A l'autopsie, les testicules apparaissent soudés dans leur enveloppe. Un exsudat sérofibrineux ou purulent occupe la vaginale. D'autre part, il existe une péritonite sérofibrineuse. Les tubercules classiques siègent sur le foie, la rate et l'épiploon. Les poumons peuvent être atteints et une pleurésie ou une péricardite hémorragiques ou séreuses ne sont pas rares.

Une dose plus importante ou une injection d'une souche plus virulente entraîne la mort en 48 h. L'autopsie montre des lésions de péritonite diffuse: les organes abdominaux sont recouverts d'un enduit purulent; il existe une exsudation péritonéale abondante sans nodules sur les viscères.

e) *Inoculation conjonctivale et intra-oculaire*

L'inoculation par voie conjonctivale a été utilisée chez le lapin par EBERTH (127) et chez le cobaye par GALLI-VALERIO (145) dès 1903, par GIFFORD et LAZAR (148), RAVAGLIA*, BOQUET (51).

L'inoculation dans la chambre antérieure fut réalisée chez le lapin par CHARRIN et ROGER (78), DEYL (111), APOSTOPOULOS (3), ROGER (378) et chez le chat par COMMUNAL (90). Récemment, KNAPP (243) a rapporté les travaux effectués par HAGER et MASSHOFF chez le cobaye et le lapin et en utilisant soit l'inoculation dans la chambre antérieure, soit la voie conjonctivale.

Enfin, MOLLARET (318) pratiqua des expériences semblables chez le cobaye, le lapin et le chat, utilisant trois procédés: instillation conjonctivale, scarification cornéenne ou inoculation dans la chambre antérieure.

Les résultats obtenus par ces auteurs sont assez différents. Certains obtiennent une généralisation de la maladie entraînant la mort de l'animal (GALLI-VALERIO, BOQUET, HAGER et MASSHOFF). D'autres ne purent réaliser par ce mode d'inoculation qu'une atteinte localisée avec survie des animaux (DEYL, RAVAGLIA, MOLLARET).

* *Nuova Veter.*, 1932, 10, 272-279 (cité par MOLLARET) (318).

f) *Inoculation par voie sous-occipitale*

BOQUET (51) détermine ainsi une méningite mortelle.

C. — **Les lésions chez l'animal**

Au cours de l'infection à *C. pseudotuberculosis*, le germe est disséminé dans l'organisme par voie sanguine. Il détermine alors des nodules ou tubercules dans les organes. Ces formations sont de tailles variables, de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un pois. La grosseur est proportionnelle, bien sûr, aux dimensions de l'organe lésé et, en outre, plus les nodules sont nombreux dans un même organe, plus leurs dimensions sont réduites. Siégeant essentiellement sur le foie et la rate, par ailleurs hypertrophiés, on rencontre également ces formations au niveau des poumons, du mésentère... Blanchâtres, ou jaunâtres, les plus gros ayant l'aspect d'abcès, ces nodules sont caractéristiques mais non spécifiques, car la pseudotuberculose à bacille de Malassez et Vignal n'est qu'une cause parmi d'autres (tularémie, tuberculose, morve, peste...).

De plus, si la maladie a évolué sur un mode suraigu, les lésions n'ont pas eu le temps de se constituer et les viscères sont macroscopiquement exempts de nodules.

A côté de ces altérations, il existe une hypertrophie des ganglions mésentriques, des épanchements sérofibrineux ou hémorragiques dans le péritoine, la plèvre, le péricarde. Des nodules peuvent se voir sur les parois intestinales qui sont parfois le siège d'un oedème localisé.

Microscopiquement, il existe dans les ganglions et les viscères des foyers de proliférations réticulaires, traversées par des leucocytes. Ultérieurement, le centre se nécrose [PALLASKE (340), KNAPP et MASSHOFF (247), FLAMM et KOVAC (140)].

La présence de cellules géantes plurinuclées a été signalée par quelques auteurs, JAKSIT (221) chez le lapin, COLLET et coll. (89) chez le chien, VERGE (456) chez le singe, et niée par de nombreux autres chercheurs.

CHAPITRE II

LE POUVOIR PATHOGÈNE CHEZ L'HOMME

Longtemps, la pseudotuberculose fut considérée comme une affection essentiellement vétérinaire. Les quelques cas humains authentiques étaient généralement d'évolution mortelle. D'ailleurs le diagnostic n'était le plus souvent que fortuit : découverte d'autopsie, parfois de laparotomie, résultat d'hémoculture pratiquée systématiquement.

Dès 1953, à la suite des travaux histologiques de MAS-SHOFF et DOLLE (304) sur la Lymphadénite réticulaire ab-cédante, certains auteurs s'intéressèrent à l'étiologie de cette forme de lymphadénite. KNAPP (237), le premier, en 1954, montra le rôle du bacille de Malassez et Vignal comme agent d'adénite mésentérique, donnant ainsi une place plus importante à ce germe en pathologie humaine.

Nous étudierons tout d'abord les différentes formes classiques que la maladie peut revêtir chez l'homme, ensuite nous rapporterons l'aspect anatomo-pathologique des lésions.

A. — Formes cliniques

1° *Forme septicémique*

C'est sous cette forme qu'étaient connus la plupart des cas, avant que KNAPP et MASSHOFF (1954) (47) n'attirèrent l'attention sur les formes pseudo-appendiculaires. Ces cas sont exceptionnels. DUJARDIN-BAUMETZ (122) en dénombrait 9 authentiques en 1938.

L'aspect général est celui d'une affection grave, sans symptomatologie caractéristique. On note une élévation de la température, des douleurs (céphalées, douleurs articulaires). Puis la symptomatologie devient à prédominance abdominale, avec des douleurs accompagnées ou suivies d'une hypertrophie hépatique ou splénique, ou des deux organes. Un ictère apparaît parfois. Le diagnostic est incertain. L'ouverture de l'abdomen découvre, le plus souvent, une hépatomégalie, une splénomégalie et surtout des nodules jaunâtres nombreux, répartis sur le foie et la rate. En outre, on peut trouver une tuméfaction des follicules clos et des plaques de PEYER, une hypertrophie des ganglions mésentériques, une ascite.

a) *Cas authentiques*

— Le premier cas observé semble être celui de SAISAWA (394) en 1909 au Japon. Il s'agissait d'un soldat de 21 ans, mort au onzième jour d'une affection ayant débuté par une angine fébrile et des céphalées. Durant la maladie, on nota une température oscillante (39-40°), une rate perceptible, un foie débordant les fausses côtes. D'abord constipé, le malade fut ensuite diarrhéique avec un abdomen tendu, un ictère et des urines riches en albumine.

L'autopsie révéla une hypertrophie du foie et de la rate, qui étaient par ailleurs parsemés de petits nodules grisâtres. Dans la région iléo-caecale, les follicules clos et les plaques de PEYER étaient tuméfiés; les ganglions mésentériques hypertrophiés, certains atteignant la taille d'un œuf de poule. Trois hémocultures faites immédiatement avant et après la mort permirent d'isoler *C. pseudotuberculosis*.

Les cas rapportés ultérieurement furent ceux de :

— LOREY (291) (1911, Allemagne). Tableau de fièvre typhoïde chez un homme de 53 ans. Le malade présente une céphalée, une température d'abord croissante puis

oscillante entre 39° et 40° C, une constipation bientôt suivie de diarrhée. Le foie est hypertrophié et il apparaît un ictère léger. La mort survient au douzième jour. L'autopsie révèle l'existence d'un épanchement péritonéal, une hypertrophie du foie et la présence de nombreux nodules saillants, d'une taille variant d'un noyau de cerise à une tête d'épingle. Ici aussi, l'hémoculture est positive au 7^e jour, ainsi que les cultures faites après la mort à partir du sang, du foie et de la rate.

— ROMAN (379) (1916, Tchécoslovaquie). Un homme de 46 ans, malade depuis 10 jours, est admis à l'Hôpital pour cancer du foie, et meurt le lendemain. Dans les antécédents immédiats, on note une température progressivement croissante, et l'apparition de violentes douleurs de la région hépatique irradiant vers la poitrine. Il n'y a jamais eu d'ictère. L'examen montre un foie hypertrophié, débordant les côtes d'un travers de main, lisse et douloureux à la pression. La rate n'est que percutable. La température oscille de 37,8° à 40,2°.

L'autopsie révèle essentiellement une atteinte hépatique. Le foie est augmenté de volume et présente de multiples nodules déformant la surface, parsemant la tranche de section. Leur grosseur varie de la taille d'un grain de chanvre à celle d'un haricot, la plupart étant de la grosseur d'un pois. Grisâtres, ils sont fermes, sauf quelques-uns, ramollis au centre. Quelques plaques de PEYER et de nombreux follicules clos sont hypertrophiés. Les ganglions mésentériques sont un peu augmentés de volume. On isole le bacille de Malassez et Vignal par culture du foie et de la rate.

— UMLAUFT (448) (1931, Allemagne) présente deux cas :

- le premier concerne un homme de 48 ans, mort au 10^e jour de sa maladie. Hospitalisé deux jours avant le décès, il avait présenté des vomissements, de la tempéra-

ture, des céphalées persistantes, avec des vertiges, des douleurs articulaires, une perte de l'appétit et une profonde lassitude. Les derniers jours, une diarrhée jaune apparut et les conjonctives étaient ictériques. Le foie, douloureux à la pression, débordait les fausses côtes de deux travers de doigt, la rate dépassait la ligne axillaire. La température à l'hôpital oscillait de 39,8° à 40,8°. L'autopsie ne montra qu'une hémochromatose au niveau du foie et de la rate, hypertrophiés. Du sang du cœur et de la rate, on cultive *C. pseudotuberculosis*.

— la seconde observation ne peut être retenue: aucun examen bactériologique n'ayant été pratiqué.

— NEUGEBAUER (325) (1933, Tchécoslovaquie) pratique l'autopsie d'un homme de 45 ans traité par son médecin pour diabète et, 3 semaines avant sa mort, pour bronchite. Aucun diagnostic n'est porté. A l'autopsie, on note une trachéobronchite purulente et une caverne pulmonaire, un foie hypertrophié, avec des nodules de la taille d'un noyau de cerise, une splénomégalie. Des cultures du foie et de la rate mettent en évidence le bacille de Malassez et Vignal.

— WELTMANN (346) (1934, Autriche). Un homme de 31 ans présente une douleur vive au côté droit, un ictère et une température élevée. Le diagnostic est celui d'un ulcus duodénal et d'abcès hépatique. La laparotomie ne montre aucune lésion au niveau du duodénum mais de petits abcès jaunâtres de la grosseur d'un pois, sur le foie. Le malade meurt le 18^e jour. *C. pseudotuberculosis* est isolé du pus de l'abcès et de la rate (PAUL).

— PAUL F. (346) (1934, Autriche) rapporte une observation intéressante du point de vue épidémiologique. Il s'agit d'un homme qui, 8 jours avant sa maladie, bêchait un jardin où séjournait un chat, soigné par le vétérinaire pour diarrhée. PAUL isole *C. pseudotuberculosis* du pus de l'abcès et de la rate du malade. Le chat fut sacrifié. Son

autopsie révéla la présence de nodules dans le foie, et la culture permit d'isoler le même germe que chez le malade.

— TOPPING, WATTS et LILLIE (430) (1938, U.S.A.) signalent le cas d'un sujet de 29 ans, présentant une baisse de l'état général, avec température, céphalées, frissons et une légère raideur de la nuque. Un ictère vint s'ajouter à ce tableau. Une laparatomie montra un foie fortement hypertrophié, siège de multiples nodules de 2 à 3 mm de diamètre, jaunes non suppurés. L'évolution dura 17 jours et se termina par la mort. A l'autopsie, on trouva une ascite; le foie et la rate hypertrophiés, étaient le siège d'abcès petits et multiples. La tête du pancréas était nécrosée, les ganglions mésentériques augmentés de volume. Au niveau de la plèvre droite, existait un épanchement hémorragique (250 ml). Le germe fut isolé par hémoculture avant la mort, puis du foie. Un sérodiagnostic fut positif au 1/320°.

— MACCHIAVELLO (294) (1941, Brésil) rapporte une infection mixte à *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis* chez un sujet de 18 ans. Les deux agents furent retrouvés après la mort (qui survint au 7^e jour) au niveau du foie hypertrophié, siège d'abcès multiples. Les symptômes consistaient en ictère et diarrhée, avec température et frissons. Le diagnostic de peste fut porté.

— MOSS et BATTLE (324) (1941, U.S.A.) décrivent une infection mortelle après 9 semaines d'évolution chez un malade de 34 ans. *C. pseudotuberculosis* de type III fut isolé du sang avant et après l'issue fatale. Le diagnostic clinique resta indéterminé devant un tableau groupant des symptômes tels que céphalée, température, frissons, douleur de l'hypochondre droit. L'autopsie révéla, au milieu d'un épanchement ascitique, une rate hypertrophiée à nombreux foyers nécrotiques et des ganglions nécrosés au niveau de la tête du pancréas.

— SACHDEVA (390) (1956, Indes). Affection mortelle chez un malade de 22 ans, après une évolution de 9 jours et malgré un traitement à base de sulfaguanidine, auréomycine et pénicilline. Le diagnostic reste indéterminé. Les symptômes se résumaient en état fébrile, avec douleurs de l'hypochondre gauche. L'autopsie permit de découvrir une hypertrophie du foie et de la rate, des ganglions mésentériques, un ulcère sur l'iléon et une hypertrophie des plaques de Peyer. Le germe fut isolé d'un ganglion.

A côté de ces cas, nous en décrivons quelques autres pour lesquels manque l'exploration chirurgicale ou nécropsique de l'abdomen, ou dont les symptômes sont à prédominance pulmonaire et non abdominale, ou enfin qui se traduisent par une splénomégalie.

— DUJARDIN-BEAUMETZ, BALLET et CEBRON (123) (1938, France) observent à Nantes un homme de 32 ans, présentant une affection d'allure typhoïdique, avec céphalées, courbatures fébriles et diarrhée. (Il peut être intéressant de noter l'existence d'une dysenterie amibienne dans les antécédents). Finalement, la diarrhée disparut et à ce moment la température était à 39,8°. La palpation de la fosse iliaque droite s'accompagnait de gargouillements. Rapidement, la rate d'abord percutable devint accessible à la palpation, le foie préalablement hypertrophié devint en outre douloureux. On nota ensuite l'installation d'une constipation, avec oligurie et température élevée (41,5°). Malgré cela, l'état général resta bon jusqu'au décès qui survint au 15^e jour. Brusquement, on assista à un effondrement de l'état général avec délire, sueurs profuses puis coma. L'autopsie ne put être pratiquée. Toutefois le diagnostic put être fait par isolement du germe à la suite de deux hémocultures pratiquées à 6 jours d'intervalle. Long à pousser (3 jours d'incubation chaque fois), le germe était agglutiné par un sérum spécifique (1/2 000) et lysé par un bactériophage anti-pseudotuberculosis.

— DUJARDIN-BEAUMETZ (122) (1938) rapporte une observation de bronchopneumonie à bacille de Malassez et Vignal. Il s'agit d'un cas non publié, touchant en 1935, à Bruxelles, le gérant d'une usine où l'on triait des chiffons. Cet homme présenta des signes de pneumonie et mourut en quelques jours. L'autopsie ne fut pas pratiquée; l'hémoculture révéla la présence d'un coccobacille pris pour *P. pestis*. L'inoculation au cobaye détermina des lésions de pseudotuberculose, comme dans la peste chronique. Sans attendre une identification plus précise, le cas fut déclaré suspect de pneumonie pesteuse.

Or, DUJARDIN-BEAUMETZ identifia ce germe comme étant le bacille de Malassez et Vignal.

— J. DECOUZE (101) (1934), dans une thèse inspirée par PINOY, rapporte entre autres des observations de splénomégalias d'évolution mortelle, observées chez des Algériens. Les cultures de rate, faites après splénectomie permirent d'isoler un germe identifié par PINOY et dans un cas par PINOY et DUJARDIN-BEAUMETZ, comme étant *C. pseudotuberculosis*. Ces cas furent publiés par :

- GILLOT et LOMBARD (Thèse du Dr GOINARD, (Alger 1927).
- ARDIN-DELTEIL, RAYNAUD et LOMBARD (id.).
- ARDIN-DELTEIL et NANTA (id.).

— SNYDER et VOGEL (420) (1943, U.S.A.) rapportent un cas chez un malade de 41 ans, présentant de l'anorexie et une défense abdominale, sans diagnostic précis, et chez lequel le germe fut isolé par hémoculture. Traité par sulfathiazol, l'évolution fut bonne.

— Cas observé par MASON et MEYER (1948 aux U.S.A.), cité par MEYER (310) (1951).

— BURIANEK (65) (1949, Tchécoslovaquie) décrit une forme chronique récidivante depuis trois ans et demi, chez une malade de 36 ans. Les symptômes se résumaient en

métrorragies, splénomégalie et hypertrophie des ganglions cervicaux. L'hémoculture permit d'isoler *C. pseudotuberculosis*. L'évolution fut bonne après traitement par la streptomycine.

b) *Cas douteux*

Enfin, quelques cas sont *contestables*, soit que manque l'isolement du germe, soit que celui-ci ne soit pas caractéristique.

— HAYEM et LESAGE (195) (1891) rapportent le cas d'un homme de 17 ans mort au 23^e jour d'une affection se résumant en un syndrome entéritique (d'abord constipation alternant avec des épisodes diarrhéiques, puis diarrhée et vomissements). Particulièrement frappante fut la courbe de la température durant l'évolution de la maladie caractérisée par un épisode à 38° pendant les premiers jours, suivi d'une période de 11 jours durant lesquels la température oscilla de 35,5° à 36°, enfin poussée terminale à 39°.

Pendant toute l'évolution, la peau était bronzée, surtout au niveau du scrotum, des aisselles, du cou, du front, de la face antérieure de l'abdomen. L'autopsie montra la transformation de toute la surrénale gauche en une masse caséeuse. Il s'agissait donc d'une maladie d'Addison. A cela s'associait une atteinte de l'intestin traduite par une hypertrophie des plaques de Peyer et des follicules clos. Les auteurs prétendent avoir trouvé « dans tous les organes » à l'examen direct et par culture, un bacille « peu colorable par la méthode de Gram ». Ils déterminèrent une pseudotuberculose chez le cobaye et la souris par inoculation directe de fragments d'organes par voie intrapéritonéale. On manque donc de données certaines pour affirmer le rôle du bacille de Malassez et Vignal.

— Pour les mêmes raisons, on ne peut retenir l'observation de COURMONT P. (94) (1898), dont le germe n'est

isolé qu'après passage chez l'animal; les cultures elles-mêmes étant stériles.

— G. SCHMORL (406) (1919) aurait trouvé « l'agent de la pseudotuberculose » chez deux hommes de 23 et 28 ans, morts respectivement au 14^e et 17^e jour d'une affection semblable à un typhus abdominal grave, à réaction de Widal négative. L'autopsie révéla la présence de nodules blanchâtres au niveau du foie. Il manque des détails bactériologiques pour pouvoir admettre la valeur de cette observation. En outre, SCHMORL pense que l'infection est responsable de l'hémochromatose dont étaient atteints ses malades.

— SYSAK (1926)* trouve à l'autopsie d'un enfant de 8 ans des nodules jaunâtres sur le foie, une entérocólite folliculaire et une bronchopneumonie. L'examen microscopique aurait révélé la présence du bacille de Malassez et Vignal dans les espaces lymphatiques de l'intestin.

— HASSIG et coll. (192) (1949, Suisse) rapportent deux cas mortels: l'un d'un malade de 69 ans, dont les symptômes font évoquer le diagnostic de tuberculose pulmonaire ou de pneumonie (diarrhée, toux, crachats, température). L'autre, d'un sujet de 60 ans, atteint d'ictère fébrile avec hépatomégalie et pour lequel on soupçonnait un ictère grave.

Les germes isolés d'abcès du foie et de la rate de ces deux malades s'écartent des descriptions classiques. Contrairement à ce que l'on observe habituellement, avec *C. pseudotuberculosis*, ces souches acidifient les milieux à base de saccharose et de sorbite, mais sont sans action sur le rhamnose et le xylose. En outre, elles se distinguent sérologiquement des cinq types de *C. pseudotuberculosis* et sont apathogènes pour le cobaye.

* Cité par COMMUNAL (90).

c) *Cas où C. pseudotuberculosis
ne peut être incriminé*

Enfin, quelques autres observations de « pseudotubercules » ont été publiées. Ce sont en particulier les cas anciens de FRAENKEL (141), HENLE (200), WREDE (471), MANFREDI (300), LEGRAIN (281), DU CAZAL et VAILLARD (121), etc... Le plus souvent, les germes qui furent isolés étaient des bacilles « gram positif », quelquefois des « bacilles « gram négatif » protéolytiques. Nous ne pouvons donc les retenir, étant convenu que nous n'entendons par « pseudotuberculose » que les affections dues au bacille de Malassez et Vignal.

2° *Forme pseudo-appendiculaire - L'adénite mésentérique*

Le premier cas décrit est certainement celui d'ALBRECHT (1) (1910, Autriche). Il concernait un enfant de 15 ans, opéré pour appendicite aiguë. A l'intervention, on devait découvrir un appendice macroscopiquement normal, voisinant avec un volumineux paquet ganglionnaire situé dans l'angle iléo-caecal. Le bacille de Malassez et Vignal ne fut isolé qu'après inoculation au cobaye, mais on peut retenir cette observation comme valable, car le sérum du malade agglutinait le germe isolé à des taux significatifs (1/1 280 à la convalescence, 1/160, 6 semaines plus tard).

La seconde observation ne devait être publiée que beaucoup plus tard; PIECHAUD (352) (1952) étudiant un germe isolé en juin 1950 d'une adénite mésentérique, l'identifie *C. pseudotuberculosis*. Le cas clinique avait fait l'objet d'une publication de SABATIER (387) parmi 10 observations de lymphadénites mésentériques aiguës. Il s'agissait d'une fillette de 11 ans, opérée pour appendicite aiguë, l'intervention permit de découvrir un appendice normal. Mais, par ailleurs, il existait plusieurs gros ganglions mé-

sentériques, dont la culture permit d'isoler l'agent responsable de ce syndrome pseudo-appendiculaire.

En 1953, MASSHOFF et DOLLE (304), publiant les résultats d'une enquête systématique entreprise depuis 1939 dans le Wurtemberg, décrivent la « Lymphadénite réticulaire abcédée ». Sur 800 ganglions examinés, ils en retinrent 41 (dont 23 de 1949 à 1953) unis par un aspect histologique particulier. KNAPP (237) (1954) isolant *C. pseudotuberculosis* des ganglions de trois enfants atteints de cette affection, éclaireit partiellement l'étiologie des adénites mésentériques et attira l'attention sur le rôle éventuel du bacille de Malassez et Vignal chez l'homme. Voici l'observation succincte de ces cas.

Cas I: N. H., 11 ans 1/2, est une petite fille qui, depuis deux jours, souffre de céphalées et de douleurs abdominales. Elle a gardé bon appétit et n'a ni nausées, ni vomissements. En raison de l'accroissement des douleurs et de leur localisation à la fosse iliaque droite, on l'hospitalise le 27 avril 1953, avec le diagnostic d'appendicite.

L'examen clinique révèle alors une forte douleur à la pression de la fosse iliaque droite, avec une défense pariétale. Douleur également au Douglas. La température est à 38,9°. L'hémogramme indique 9 800 leucocytes.

L'intervention découvre la présence d'un exsudat péritonéal clair, abondant. L'appendice paraît normal, mais au niveau de l'angle iléo-caecal, la paroi du gros intestin est rouge et œdématiée et on note la présence de quatre ganglions de la grosseur d'une noisette. Dans le mésentère, enflammé, on note deux autres ganglions de la même taille. On procède à l'ablation de ces deux ganglions et de l'appendice. Les suites sont bonnes; l'enfant sort le 8 mai 1953.

Cas II: H. A. est un garçon de 17 ans. Depuis une semaine, il se plaint de douleurs épigastriques et périombilicales, et depuis deux jours, ces douleurs, plus marquées,

sont limitées à la fosse iliaque droite. En outre, il a perdu l'appétit et a des nausées. On l'hospitalise le 9 juillet 1953.

L'examen clinique montre la présence de douleurs à la pression, diffuses à tout l'abdomen, mais surtout marquées à la fosse iliaque droite, où il existe une légère défense. Douleur au Douglas, également. La température est à $38,4^{\circ}$; l'hémogramme indique 15 800 leucocytes. Le diagnostic d'appendicite est formulé et l'indication opératoire posée.

A l'ouverture de l'abdomen, on trouve un exsudat abondant, clair. L'appendice est long, assez gros, mais sans signes d'inflammation. Au niveau de l'angle iléo-caecal, un conglomérat de ganglions gros comme des noisettes, voisine avec des ganglions isolés, hypertrophiés et rouges. La paroi du caecum est partiellement infiltrée et oedémateuse. L'évolution est bonne; le malade sort le 21 juillet 1953.

Cas III: J. E., 10 1/2, présente une symptomatologie fruste. Depuis deux jours, une douleur abdominale, surtout localisée à la fosse iliaque droite amène son hospitalisation (19 janvier 1954). L'examen clinique révèle une douleur à la pression, à peine marquée, localisée à la fosse iliaque droite. On porte le diagnostic d'appendicite subaiguë. L'intervention permet de découvrir le tableau habituel: exsudat clair, abondant; dans le mésentère iléo-caecal, étroite bande de ganglions hypertrophiés. La séreuse ganglionnaire et appendiculaire est oedématiée et hyperémiée. L'évolution est bonne.

A partir de ce moment, les observations de formes pseudo-appendiculaires dues au bacille de Malassez et Vignal, ainsi que les études concernant ces adénites mésentériques devaient se succéder.

Citons:

— en 1954: BECKER (19) (4 cas).

— en 1955: GRABER et KNAPP (17) (7 cas); KNAPP (239), H. SCHMIDT (403) (1 cas).

— en 1956: KNAPP et STEUER (248), GRABER (173). BERG et HECKER (23) (concernant un cas d'entérokystome); PODHRAGYAL et FODOR (358).

— en 1957: HECKER (197) (20 cas), HAENSELT (183) (33 cas), CHRISTIANSEN (82) (1 cas), BRANDIS (1 cas de type I)*.

INGELRANS et coll. (212): un cas chez un enfant de 7 ans, type I. Etude bactériologique faite par BEERENS (21). Deuxième cas français, après celui de PIECHAUD (352). La réponse bactériologique ne parvint aux cliniciens qu'après la sortie de l'enfant. Celui-ci fut convoqué et on apprit alors qu'il présentait une diarrhée depuis son départ de l'Hôpital. La recherche de *C. pseudotuberculosis* dans les selles fut négative. Un sérodiagnostic pratiqué à ce moment révéla une agglutination au 1/320 pour le type I. D'autre part, les auteurs rappellent que l'enfant présentait de nombreux ganglions cervicaux et inguinaux sans qu'une interprétation ne soit apportée à ce fait.

KÖNIG et MAURATH (249) (8 cas), LENNERT (283), enquête de BRAUN et MULLER (59).

— en 1958: FLAMM et KOVAC (140) (un cas, sérodiagnostic au 1/5 000). SANDER (396) (2 cas, l'un concerne un homme de 28 ans, avec un sérodiagnostic positif au 1/1 280 pour le type I, l'autre une jeune fille de 13 ans, dont le sérum agglutinait une souche de type I au 1/2 560). HOLCH [cité par KNAPP (243), un cas de type II pour la première fois chez l'homme]. VORTEL et coll. (461).

— en 1959: J. SCHMIDT (404) (8 cas dont 7 formes pseudo-appendiculaires). GIRARD, PAULHET, LEGER et DUFFAU (161) un cas chez un enfant de 4 ans soupçonné sur l'aspect histologique, confirmé par sérodiagnostic, type II). LATAIX, MOLLARET, COULET et PERNY (268) (2 cas de type I chez des frères de lait).

* Cité par KNAPP (243).

— en 1960: BERTHON et MOLLARET (27) (sérodiagnostic au 1/1 000 pour le type I dix jours après l'intervention chez un enfant de 6 ans 1/2; 10 jours plus tard, le taux des anticorps était inférieur au 1/500 et l'agglutination n'était plus retrouvée après 4 mois 1/2). GOIDIN et MOLLARET (163) (type III). LINDENMANN (4 cas).

ARNULF (5) (6) rapporte une observation concernant un jeune homme de 14 ans chez lequel le diagnostic fut soupçonné cliniquement par la perception d'une masse abdominale à la palpation périombilicale droite. L'intervention montre qu'il s'agit d'une forte adénopathie mésentérique en voie de suppuration. Un sérodiagnostic fut positif au 1/1 000 pour le type I de *C. pseudotuberculosis*.

ARNULF et BUFFARD (7) publient le cas d'une adénite mésentérique observée chez un enfant de 3 ans opéré pour appendicite. Le diagnostic biologique s'appuie sur un sérodiagnostic positif au 10^e jour pour le type I (1/2 000) et sur une intradermoréaction (GIRARD) faite au même moment et positive dès le lendemain.

FAVRE et coll. (138) (2 cas dont un paraît douteux). L'autre présente la particularité d'avoir permis d'assister à la formation des adénites mésentériques. En effet, on procède d'abord à une appendicectomie pour appendicite vraie, d'apparence banale, chez un jeune garçon. L'évolution oblige à réintervenir le onzième jour et on constate une adénite mésentérique faite de tout petits ganglions. Une troisième intervention nécessitée par une occlusion survenue le 21^e jour, montre alors de gros ganglions mésentériques abcédés et un aspect cartonné de l'iléon et du caecum. Deux mois environ après la première intervention, le sérodiagnostic était positif au 1/1 000 (type IV) et au 1/200 (type II).

Revue générale de H. MOLLARET (316) (30 cas). DESSAIN (317) (1 cas de type I). DANIELS et coll. (98) (2 cas de type I). KAMMERER et FUCHS (229) rappor-

tent 3 cas dus à *C. pseudotuberculosis* de type I. MAIR et coll. (297) isolèrent également *C. pseudotuberculosis* (type I) chez 3 enfants atteints d'adénite mésentérique.

— En 1961, les observations d'adénite mésentérique à *C. pseudotuberculosis* se multiplient et les observations françaises concernant cette forme clinique sont plus nombreuses. Citons brièvement les publications de :

BARON et coll. (12) (1 cas).

BONNET, DESGOUTTES et coll. (44) (104) (1 cas). Ce cas, observé chez un adolescent de 17 ans 1/2, évoqua un lymphosarcome. Sérodiagnostic au 1/1000 pour le type I.

Il est à rapprocher d'une observation allemande de GIBEL (147) évoluant chez un adulte et suggérant également une tumeur maligne.

DESJACQUES et coll. (105) (1 cas de type I à intradermoréaction douteuse au neuvième jour, mais positive au 23^e jour).

LATAIX et PERNY (269) (1 cas). LANCE et WILLEMIN-GLOG (263) (2 cas). VINCENT et coll. (458) (1 cas de type I; sérodiagnostic et intradermoréaction positifs), etc...

Observation personnelle

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'adénite mésentérique à *C. pseudotuberculosis* dont voici l'observation :

L'enfant CH... Pascal, âgé de 3 ans, est admis d'urgence au Service de Chirurgie Infantile (Professeur BEAU) pour appendicite aiguë.

Depuis trois jours, il se plaint de douleurs localisées à la fosse iliaque droite, sa température est voisine de 37°8, il n'a jamais vomi. L'examen réveille une douleur à la palpation de la fosse iliaque droite, on ne note pas de contractures.

Devant ce tableau, l'intervention est décidée pour appendicectomie. En voici le compte rendu : « Ectomie d'un appendice sain. Adéno-lymphite mésentérique possible avec grosses réactions ganglionnaires. Prélèvement de tissu granuleux. »

L'évolution fut bonne et l'enfant quitta le Service 10 jours plus tard. Le traitement institué consista en : pénicilline (1 000 000 U O par jour) associée à streptomycine (0,5 g/j) pendant 5 jours. Durant 7 jours, l'enfant reçut en outre 4 suppositoires de chloromycétine par jour et 2 ampoules d'ultra-levure.

L'hémogramme était le suivant :

— Globules Rouges :	4 000 000
— Hémoglobine :	109 (72 %)
— Valeur Globulaire :	0,90
— Globules Blancs :	7 400
polynucléaires neutrophiles :	71
basophiles :	0
éosinophiles :	2
lymphocytes :	23
monocytes :	2
plasmocytes :	2

Les conclusions anatomopathologiques sont : « Petits fragments constitués par un tissu lymphoïde à caractère inflammatoire. On note plusieurs petits foyers de nécrose purulente en périphérie desquels se développe une réaction réticulaire et sclérogène diffuse. Aucun élément atypique n'a été reconnu. Il s'agit d'une adénite aiguë en voie de suppuration sans caractère évident de spécificité. »

Des examens sont alors entrepris pour rechercher l'étiologie de cette adénite mésentérique. Un sérodiagnostic pratiqué avec souche de *C. pseudotuberculosis* de type I montra la présence d'agglutinines au taux de 1/1 280. Aucune agglutination n'était notée avec les autres types de bacille de Malassez et Vignal. Une intradermoréaction pratiquée à l'aide d'un antigène préparé à partir d'une souche de type I se révéla nettement positive dès la 24^e heure et également à la 48^e heure.

Le rôle de *C. pseudotuberculosis* était donc nettement affirmé par ces réactions biologiques.

Nous reviendrons sur la pratique de ces examens dans la troisième partie, lors de l'étude du diagnostic biologique.

a) Fréquence

La fréquence de l'adénite mésentérique à *C. pseudotuberculosis* est difficile à apprécier.

Si les Allemands apportent d'assez nombreuses observations, les cas publiés dans le reste du monde sont rares. Le manque d'attention des chirurgiens et aussi des biologistes en est peut-être l'explication. Néanmoins, les quelques statistiques importantes publiées semblent indiquer que la proportion de cette affection est modeste.

MASSHOFF et DOLLE (304) eux-mêmes n'ont trouvé que 41 fois un aspect de lymphadénite réticulaire abcédante pour 800 ganglions examinés dans une période s'étendant de 1939 à 1952.

SCHOEN et RHUL (408) n'ont trouvé que 7 cas sur 100 laparotomies pour pseudo-appendicite.

MOLLARET (317) trouve une origine pseudotuberculeuse dans 50 cas sur 247 examens.

FLAMM et KOVAC (140) attendirent deux ans avant de rencontrer *C. pseudotuberculosis* chez un enfant de 11 ans.

Pour notre part, il nous est difficile d'apporter des statistiques, mais d'après notre expérience personnelle, la pseudotuberculose reste une étiologie rare de l'adénite mésentérique. Il ne faut pas oublier d'ailleurs que cette affection relève également d'autres étiologies bactériennes, mycosiques et virales.

b) *Manifestations cliniques*

Des observations publiées jusqu'à ce jour, il ressort qu'en général le *tableau clinique* n'est pas spécifique de l'atteinte de *C. pseudotuberculosis*. C'est l'aspect clinique de l'adénite mésentérique, lui-même peu typique et évoquant un syndrome appendiculaire.

Habituellement, il s'agit d'un sujet jeune atteint d'un syndrome douloureux abdominal. La symptomatologie est variable mais très souvent se résume ainsi : apparition plus

ou moins brutale d'une douleur dont le siège est soit péri-ombilical (« *Nabelkoliken* »), soit situé au niveau de la fosse iliaque droite.

L'évolution de cette douleur se fait par crises séparées par des intervalles muets.

La température est variable, souvent située aux environs de 39°, l'état général est bon; on note de la constipation ou au contraire de la diarrhée, des vomissements, mais plus fréquemment des nausées. La palpation ne décèle pas de contractures de l'abdomen et réveille une douleur dont le siège varie mais est souvent retrouvé localisé un peu en dessous et à droite de l'ombilic. Parfois, existe une légère défense. Parfois, mais très rarement, on palpe une masse tumorale.

Il est quelquefois noté, dans les antécédents immédiats, une inflammation de l'oreille moyenne ou du rhinopharynx. L'hémogramme montre une hyperleucocytose (autour de 20 000 éléments) avec neutrophilie (75 à 80 %). La vitesse de sédimentation peut être accélérée et ce serait pour LERNERT (283) un bon signe d'orientation. La radiographie intestinale montrerait des empreintes ganglionnaires, des images traduisant l'hypertrophie du système lymphoïde intestinal. Mais cet examen, outre qu'il soit souvent négatif, n'est pas toujours praticable, l'ingestion de baryte n'étant pas recommandée dans la phase aiguë de l'affection.

Ces signes, on le voit, ne peuvent faire différer l'opération décidée devant un tableau d'appendicite. C'est donc durant l'intervention que le diagnostic différentiel sera fait.

La découverte d'une petite exsudation péritonéale et d'un appendice sain voisinant avec des ganglions mésentériques hypertrophiés, rétablit le diagnostic. On s'efforcera alors de découvrir l'étiologie de ce syndrome et il est bon alors que le chirurgien, s'il le juge possible, procède à l'ablation d'un ganglion qui sera adressé *non fixé* pour examen bactériologique et anatomopathologique.

Parfois cependant, l'aspect n'est pas aussi caractéristique et fait évoquer une invagination [MOLLARET (316), LATAIX (269), etc...], ou est précédé d'une longue phase de colite, ou encore, on soupçonne une appendicite et l'on trouve comme BERG et HECKER (23) un entérokystome perforé avec péritonite circonscrite. L'existence de formes pseudotumorales, exceptionnelles, est pourtant possible [KAMMERER et FUCHS (229), GIBEL (147), BONNET (44), etc...].

c) *L'évolution*

Habituellement, la forme pseudo-appendiculaire est de bonne évolution quelle que soit la thérapeutique établie et même sans traitement; pourtant, il existe quelques exceptions où l'évolution fut fatale ou aggravée.

HECKER (197) cite le cas d'une fillette de 11 ans, morte d'un iléus paralytique 11 jours après l'opération.

SANDER (396) rapporte le cas d'un jeune homme de 28 ans, diabétique, qui fit une rechute au 33^e jour de l'intervention. Parallèlement aux signes cliniques, on assiste à une remontée des anticorps (1/1 280 au 2^e jour, 1/160 au 25^e jour, puis 1/640 au moment de la rechute).

FAVRE, FRANCK, DE PREAUMONT et coll. (138) observèrent une forme appendiculaire où les ganglions mésentériques se formèrent après l'intervention. L'évolution nécessita deux réinterventions.

Un cas mortel fut cité par MOLLARET (316) (observation XXX). Sphacèle de l'intestin grêle apparue secondairement, alors que l'appendicectomie avait été bien supportée pendant quatre jours.

3^e *Forme entéritique*

Forme rare et mal individualisée, dont le seul moyen de diagnostic semble être, jusqu'alors, le sérodiagnostic et pour laquelle la recherche de l'allergie pourrait être intéressante et utile.

Cliniquement, cette forme se manifeste par une anorexie, des céphalées, de la température, des douleurs abdominales diffuses, l'apparition d'une diarrhée et parfois de vomissements.

KUHLMANN et HERMANN (254) en rapportent 10 cas qu'ils répartissent en deux groupes :

— dans l'un, les manifestations furent insidieuses et peu intenses ; l'évolution longue, ce sont les formes chroniques. 6 femmes et 2 hommes en étaient atteints.

— dans l'autre, le tableau est celui d'une entérite subaiguë. Dans un cas, une femme de 48 ans, on notait une diarrhée muqueuse et sanglante, bientôt suivie d'une constipation opiniâtre, avec météorisme abdominal. La malade présentait en outre des céphalées, des sueurs profuses et une tendance au collapsus. Dans le deuxième cas, un homme de 53 ans, on notait une perte de poids importante (10 kg en 3 mois), une douleur fugace soulagée par la pression douce et la chaleur, localisée immédiatement à gauche de l'ombilic.

Ces formes seraient le reliquat d'une contamination survenue durant l'adolescence. Toutefois, on ne relève pas l'isolement du germe et les taux donnés par le sérodiagnostic sont relativement faibles (1/80).

Le diagnostic est plus solidement établi dans les observations suivantes :

KNAPP (243) rapporte 4 cas découverts chez des sujets dont le sérum avait été adressé pour sérodiagnostic typho-paratyphoïdique. Celui-ci étant négatif, on pratiqua systématiquement un sérodiagnostic à *C. pseudotuberculosis* et on eut la surprise de constater des taux élevés vis-à-vis du type I (1/800, 1/6 400). Trois des malades avaient été hospitalisés pour appendicectomie, mais la symptomatologie s'étant modifiée, une diarrhée étant apparue, on différa l'opération. Le quatrième, au contraire, fut adressé à l'Hôpital avec une diarrhée abondante et le diagnostic de gastro-entérite. En trois jours, les symptômes disparurent et

furent remplacés par une splénomégalie avec une douleur à la pression de la région épigastrique.

SCHMIDT (404) cite l'observation d'un malade de 58 ans, souffrant de douleurs épigastriques avec nausées, diarrhée, puis constipation. Dans ses antécédents, on note les mêmes douleurs en été 1954. L'hémogramme est sans particularité; la V. S. à 46-77 mm. Mais un sérodiagnostic est positif au type V de *C. pseudotuberculosis* (1/3 200, 1/6 400 le 2 juin 1958, puis 1/400 le 18 juin 1958).

MOLLARET (316) relate le cas d'un homme de 30 ans « suivi pour colite depuis cinq mois », et manifestant finalement un syndrome appendiculaire subaigu. Le sérodiagnostic atteignit 1/1 000 pour le type IV.

On peut ajouter ici un cas rapporté par BRAUN et MULLER (59), concernant un enfant de 2 ans, vomisseur, fébrile (38°) mais dont les selles étaient normales. Les examens hématologiques et radiologiques ne purent mettre sur la voie du diagnostic. Un traitement par pénicilline-streptomycine amena la guérison clinique. Le rôle pathogène de *C. pseudotuberculosis* n'est pas établi de façon absolue. Seul, un sérodiagnostic permet de l'évoquer. Onze jours après l'admission à l'Hôpital, le sérum du malade agglutinait une souche de type I au 1/160 (au 1/320, 5 jours plus tard). Un mois après, le sérodiagnostic était négatif (1/10).

4° *Formes localisées*

De telles formes sont très rares chez l'animal. PILET et coll. (354) en ont rapporté un cas récemment chez un myocastor.

Chez l'homme, ces manifestations sont exceptionnelles. Un seul cas, celui de GRANCINI (177) semble authentique. Le malade, un jeune homme de 16 ans, présentait une conjonctivite de Parinaud. Après ablation du ganglion préauriculaire, une culture fut pratiquée: le germe isolé fut

identifié comme *C. pseudotuberculosis*. Le diagnostic fut confirmé par inoculation intradermique d'une émulsion chauffée de ce germe. Cette intradermoréaction s'avéra positive.

Par contre, on ne peut considérer comme certaines les identifications à *C. pseudotuberculosis* des germes rencontrés par WELTMANN et FISCHER (466) dans une otite ou par HERRENSCHWAND (202) dans une conjonctivite.

B. — Aspects anatomo-pathologiques

I° L'ADÉNITE MÉSENTÉRIQUE

Déjà décrit par ALBRECHT en 1910, l'aspect macroscopique et anatomopathologique a été particulièrement approfondi en 1953 par MASSHOFF et DOLLE (304) de Tübingen.

Par la suite, de nombreux auteurs, allemands pour la plupart, confirmèrent et complétèrent leur description.

En France, citons l'étude d'ensemble faite par DESTOMBES (108), seul travail en langue française concernant une analyse histologique d'un grand nombre de prélèvements.

Aspects macroscopiques

Rappelons que classiquement l'adénite mésentérique est trouvée chez un sujet jeune opéré pour appendicite. A l'ouverture de l'abdomen, le chirurgien note fréquemment la présence d'un exsudat d'abondance variable, mais le plus souvent minime et d'apparence séreuse ou claire.

L'appendice apparaît, dans la quasi totalité des cas, comme macroscopiquement sain. Systématiquement, l'attention de l'opérateur se porte vers la partie terminale du grêle, à la recherche d'une invagination ou d'un diverticule de Meckel, responsable de la symptomatologie clinique et il découvre alors des ganglions hypertrophiés.

Le plus souvent, ils sont localisés dans l'angle iléo-caecal, mais on peut rencontrer ces adénopathies le long du côlon ascendant, ou du pédicule mésentérique.

Il faut distinguer ces adénopathies des multiples petits ganglions dont la présence dans le mésentère des jeunes enfants est considérée comme banale. La taille et l'aspect extérieur des ganglions seront donc importants à apprécier.

L'hypertrophie est marquée; on jugera de la taille par les comparaisons qu'employèrent les auteurs: noisette, haricot, olive, marron, noix et, exceptionnellement, œuf de poule ou mandarine. De consistance molle, ils apparaissent humides, suintants, rosés et parfois tachetés. Parfois, un point suppuratif est visible, signant la nécrose suppurée que confirmera l'histologie.

Autour de ces ganglions qui restent isolés, le mésentère présente une zone localisée hyperhémie, rouge ou rosée.

La tranche de section du ganglion paraît soit normale, soit suppurée. Dans ce cas, le ganglion est le siège de quelques petits abcès punctiformes (dont la taille équivaut à celle d'un follicule lymphoïde), jaunes, arrondis ou ovalaires, plus ou moins bien limités. Leur siège est habituellement cortical, leur nombre de 5 à 6 au maximum. Toutefois, on observe parfois un nombre plus grand réalisant un aspect miliaire (DESTOMBES) ou au contraire une plage purulente unique, géante, occupant la moitié du ganglion (VORTEL) (461).

Aspect histologique

La lésion débute par une *prolifération de cellules réticulaires*; prolifération qui n'est pas diffuse, mais aboutit à la formation de nodules; le siège de ces nodules est périphérique, ils se forment entre les follicules lymphoïdes et la zone corticale et peuvent confluer. Ces nodules rappellent d'assez loin, les tubercules des cellules épithéloïdes observées dans la tuberculose, mais ils s'en différencient par l'aspect cellulaire.

La cellule réticulaire impliquée dans cette prolifération est d'assez grande taille, le plus souvent polygonale; le cytoplasme est abondant, finement granuleux ou faiblement vacuolisé. Le noyau est gros, un peu plus grand que celui du petit lymphocyte, parfois polymorphe, parfois encoché. La chromatine nucléaire est fine, bien dessinée.

Très rapidement, les nodules réticulaires sont envahis par des *polynucléaires* neutrophiles et cet essaimage est particulièrement important au centre du nodule néoformé.

En dernier lieu, et cette évolution semble très rapide, le centre du nodule *se nécrose* sans que ce phénomène puisse être impliqué aux polynucléaires. Il semble même que la nécrose puisse avoir lieu en l'absence ou avant la survenue des polynucléaires. Outre ces modifications, il faut signaler que les capillaires sont particulièrement développés et qu'il n'est pas rare de noter une véritable néoformation de capillaires dilatés et congestionnés. Des lymphocytes, des éosinophiles et de rares plasmocytes peuvent être rencontrés au voisinage des nodules.

Il n'y a pas de fibrose périphérique et la capsule du ganglion n'est pas détruite (sauf de rares cas). Elle peut être toutefois le siège d'un phénomène inflammatoire se traduisant par une infiltration œdémateuse avec participation cellulaire (polynucléaires, lymphocytes, rares plasmocytes...).

La présence de cellules géantes est diversement appréciée. Pour certains, ces éléments n'existent jamais; pour d'autres, on les rencontre parfois, mais leur structure n'est pas caractéristique (MASSHOFF) (304), par exemple le noyau est clair et vésiculeux (VORTEL) (461). La coexistence de structure tuberculoïde est pour DESTOMBES et MOLLARET (108) liée à un état d'allergie comparable à ce qui se passe dans d'autres adénites nodulaires suppurées où l'allergie est mise en évidence par des tests cutanés.

2° L'APPENDICE ET L'INTESTIN

Aspect macroscopique

Classiquement, l'appendice est d'apparence normale, rarement il est un peu enflammé. L'iléon, au moins dans sa partie terminale, sur 10 à 20 cm, apparaît parfois œdémateux, rosé ou rouge. Des taches ecchymotiques sont quelquefois visibles sous la séreuse qui est fragile.

Le cœcum, et parfois le côlon ascendant, peuvent présenter également un aspect œdémateux.

Aspect histologique

Pour certains auteurs, l'aspect des lésions ganglionnaires, le siège cortical des nodules, sont en faveur d'une atteinte secondaire. L'atteinte initiale de la maladie se ferait au niveau de l'appendice ou de l'iléon terminal [GRABER et KNAPP (174); FAVRE et coll. (138); SCHOEN et RUHL (408); DESTOMBES et MOLLARET (108), etc...].

Il est donc important d'examiner l'appendice en même temps que les ganglions.

Malheureusement, cette étude est faite dans un très petit nombre de cas.

Le plus souvent d'ailleurs, l'appendice est sain microscopiquement comme macroscopiquement. Toutefois, ALBRECHT (1) nota déjà la présence de follicules hypertrophiés au niveau de l'appendice, MASSHOFF et DOLLE (304) trouvèrent des modifications deux fois sur 18 appendices examinés. Une fois il s'agissait d'une inflammation limitée à la séreuse et à la sous-séreuse; une autre fois, ces auteurs notèrent les mêmes formations nodulaires au niveau du tissu lymphoïde de l'appendice que celles que nous connaissons au niveau du ganglion.

De même VORTEL et coll. (461) trouvèrent ces modifications 5 fois sur 12 (prolifération réticulaire avec nécrose centrale et infiltrations de polynucléaires).

FLAMM et KOVAC (140) remarquèrent une fois, au niveau de l'appendice, une petite formation leucocytaire se continuant par une fusée purulente vers la lumière de l'organe. Les tissus lymphoïdes de l'appendice étaient infiltrés de polynucléaires et de cellules claires, nées semble-t-il de la prolifération d'un endothélium vasculaire.

L'étude histologique de l'iléon ou de toute partie de l'intestin est plus difficile à obtenir si ce n'est après nécropsie ou dans les cas heureusement exceptionnels où l'évolution grave nécessite une intervention large.

Les lésions sont alors sensiblement les mêmes que celles observées par les auteurs classiques au cours des nécropsies des cas mortels de formes septicémiques.

L'épithélium intestinal est soulevé, décollé par une réaction oedémateuse. Sa surface est recouverte d'un exsudat et il finit par dégénérer. Le tissu lymphatique présente soit une simple hypertrophie des follicules clos, soit une inflammation véritable. Un remaniement s'opère sous forme d'une néoformation active de capillaires, multiples et pelotonnés, qui hypervascularisent la portion d'intestin atteinte. En outre, on retrouve à ce niveau une prolifération cellulaire marquée consistant essentiellement en manchon périvasculaire de cellules lymphocytaires et en foyers de cellules réticulaires.

Des plasmocytes et quelques éosinophiles sont décrits parfois au voisinage de ces foyers.

MASSHOFF y décrit également des cellules libres de grande taille, au cytoplasme fortement basophile possédant un gros noyau de caractère immature, à 1 ou 2 nucléoles.

3° LES AUTRES VISCÈRES

On retrouve les mêmes lésions qui ont été décrites dans les ganglions.

Des nodules se forment et écartent les travées de cellules parenchymateuses. Ces nodules sont formés d'une par-

tie centrale, nécrosée, envahie par des polynucléaires surtout neutrophiles. En périphérie de ces nodules, on rencontre une zone de lymphocytes et de quelques plasmocytes, mais surtout de grosses cellules claires dont le noyau possède une chromatine finement dessinée.

Les capillaires sont le siège d'altérations de leur paroi, parfois de thromboses.

Ces aspects anatomopathologiques n'ont rien de spécifique. On rencontre un tableau semblable dans d'autres affections, virales en particulier (lymphogranulomatose, lymphoréticulose bénigne d'inoculation...).

L'examen anatomopathologique ne peut avoir qu'une valeur d'orientation et ne permet en aucun cas de poser le diagnostic d'affection à *C. pseudotuberculosis*.

CHAPITRE III

ÉPIDÉMIOLOGIE

Nos connaissances concernant ce chapitre sont encore fragmentaires, l'affection ne se manifestant, chez l'homme, que sous l'aspect de cas isolés et peu fréquents. Il est possible cependant, que les cas réels soient plus nombreux que ceux publiés jusqu'à ce jour ; on peut penser aussi que des formes latentes ou des porteurs sains existent dans l'entourage des malades, hommes ou animaux. Si nous possédions un test simple, d'application rapide, spécifique et facilement acceptable par les sujets qui le subiraient, nous pourrions ainsi rendre patents les cas où l'existence du germe dans l'organisme reste silencieuse. L'intradermo-réaction serait toute indiquée pour remplir ce rôle. Alors que les anticorps sont fugaces, l'allergie persiste relativement longtemps.

1° Sources de contagion - *L'origine serait animale*

Etant donné l'expansion de la maladie au sein du règne animal, il semble que la source de contagion doive être recherchée dans ce domaine. Aucune différence n'existe d'ailleurs entre une souche isolée de cas humains ou d'espèce animale quelle qu'elle soit ; le comportement biochimique, sérologique ou expérimental est identique. Mais si l'idée d'une contamination animal, directe ou indirecte, est accueillie favorablement par la plupart des auteurs, rares sont encore les faits susceptibles d'en apporter la preuve.

La présence d'un animal dans l'entourage du malade ne peut qu'évoquer une contagion possible; mais on ne peut rien affirmer si une preuve biologique de l'atteinte de cet animal n'est pas apportée (isolement du germe, sérodiagnostic, tests d'allergie). Par ailleurs, il serait intéressant de savoir si les animaux domestiques ou familiers cités dans les cas de pseudotuberculose humaine sont plus fréquemment rencontrés que dans l'entourage d'une population semblable, mais « saine ».

ALBRECHT (1) (1910) semble avoir été le premier à rechercher la source de la contagion chez l'animal. Il émet l'hypothèse que les chats d'un de ses malades ont pu jouer un rôle de transmetteurs de virus.

STROSE (338) pense que les rongeurs et les oiseaux pourraient être des porteurs sains et disséminer la maladie sans présenter eux-mêmes de symptômes cliniques ni de manifestations sérologiques. Le Chat pourrait se comporter ainsi pendant quelque temps, éliminant dans ses selles le bacille qu'il aurait ingéré avec ces petits animaux.

L'élimination peut se faire également par l'urine. Elle a été constatée chez la souris blanche, le lapin et le cobaye: LOREY (291), DESSY (107), TOPPING et coll. (430), FLAMM et KOVAC (140), MOLLARET (316)...

PAUL et WELTMANN (346) réussirent à cultiver *C. pseudotuberculosis*, à la fois chez un malade et un chat diarrhéique. L'homme avait bêché 8 jours auparavant le jardin où le chat enfouissait ses déjections. GRABER et KNAPP (174) relatent le cas intéressant d'un marcaire atteint d'une forme appendiculaire de pseudotuberculose et dont une vache fit auparavant une inflammation purulente du pis. Un sérodiagnostic pratiqué avec le sérum de cet animal fut positif au 1/200, puis au 1/320. En outre, 4 des 15 vaches du troupeau avaient un taux d'anticorps de 1/10 à 1/40.

Mais ces observations sont exceptionnelles et si le contact avec des animaux ou avec leurs déjections est souvent incriminé, aucune preuve n'est donnée dans la majorité des cas. Ainsi, NEUGEBAUER (325), à propos d'une forme septicémique mortelle, sacrifia le chien de son malade, mais ni le sang ni les organes de l'animal ne permirent d'isoler le bacille de Malassez et Vignal. HECKER (197) adressant un questionnaire à 20 malades, reçoit 16 réponses avec 11 fois la notion d'un contact avec un animal. VORTEL et coll. (461) trouvent que deux de leurs malades ont été griffés trois à quatre semaines avant la maladie, l'un par un lapin, l'autre par un chat. Un troisième eut un contact avec un écureuil. J. SCHMIDT (404) rapporte trois cas sur 9, pour lesquels l'animal peut être incriminé.

Pourtant MOLLARET (316), à propos de 30 observations, parvint à réunir des preuves convaincantes de l'infestation d'animaux familiers de ses malades. Toutefois, n'ayant pu isoler le germe, cet auteur n'affirme pas la réalité de cette origine. En voici les cas :

a) Hémoculture, coproculture et sérodiagnostic négatifs, mais intradermoréaction positive (technique de GORET et coll.) chez le chat de deux frères opérés deux mois auparavant pour adénites mésentériques à *C. pseudotuberculosis* (LATAIX, MOLLARET, COULET et PERNY (268).

b) Adénopathie mésentérique à *C. pseudotuberculosis* de type I chez un enfant qui possédait une pie (morte alors qu'il était à l'Hôpital - pas d'examen), un chien (sérodiagnostic négatif) et un chat (sérodiagnostic positif au 1/10 pour le type I). BERTHON et MOLLARET (27).

c) Enfant atteint d'adénite mésentérique à *C. pseudotuberculosis* type III. La mère, les trois frères et sœur, le chien et trois chats possédaient des anticorps de type III. Chez un chat, l'intra-dermo-réaction est positive. GOIDIN et MOLLARET (163).

d) Un cas où des deux chats, l'un fut diarrhéique et présenta une intradermoréaction positive. MOLLARET (316).

e) Un cas d'adénite mésentérique à *C. pseudotuberculosis* de type IV, chez un enfant possédant trois chats. L'un, diarrhéique, mourut six mois auparavant ; un deuxième, diarrhéique aussi, dort avec l'enfant ; le troisième est bien portant. Un mois et demi après l'intervention, on détecte un sérodiagnostic au 1/100 (type IV) chez le chat partageant le lit de son maître. FAVRE, FRANCK de PRÉAUMONT, MOLLARET et ESPINASSOUZE (138).

2° Modes de pénétration

a) chez l'animal :

Par quelle voie l'animal sain peut-il contracter la maladie ? Faut-il évoquer le rôle des plaies cutanées (TAHSSIN-BEY (422), l'inhalation de poussières, l'ingestion d'eau polluée, ou d'aliments souillés ? Aucune réponse précise ne peut être avancée.

OLT (337-338) émet l'hypothèse que, chez le lièvre, les amygdales étaient la porte d'entrée, ainsi qu'un réservoir d'où les germes se répandraient dans l'organisme, soit par déglutition, soit par voie sanguine. La contamination par inhalation est jugée possible par GALLI-VALERIO (145), COMMUNAL (90), VAUTRIN (454)... Pour PILET et coll. (354), dans le cas de myocastors, la voie aérienne fut prépondérante si l'on en juge par l'intensité des lésions pulmonaires et la discrétion des lésions hépatiques.

La contamination par voie digestive est admise aussi par de nombreux auteurs : EBERTH (127), LEDOUX-LEBARD (280), WORONOFF et SYNEFF (469), LIGNIÈRES (288), RAMON (370), GATE et BILLA (146), BOQUET (51), URBAIN et coll. (452), LESBOUIRYES (286), ROSENWALD (381), COMMUNAL (90), BLAXLAND (40), etc...

MURRAY-PULLAR (366) rapporte le cas de pies qui ont succombé à l'ingestion de viande de moutons morts de pseudotuberculose. SAENZ et COSTIL (392) pensent qu'un singe s'est infecté en mangeant des aliments souillés. PALLASKE (340), OLT (337) incriminent la même cause. COLLET et coll. (89) rapportent le cas d'un chien malade à la suite de l'ingestion de viscères d'un lapin de garenne. URBAIN et coll. (452) suggèrent la possibilité de ce mode de contamination chez une lionne en captivité. On donne à de tels fauves de petits animaux pour exciter leur appétit. Il s'agit en général de volailles, de lapins ou de cobayes. Ces animaux sont présentés tués et ouverts, mais sans que l'on ait retiré ni la peau ni les viscères. Ces aliments peuvent donc être porteurs de *C. pseudotuberculosis* et échapper à un contrôle même attentif.

La transmission expérimentale de la pseudotuberculose par ingestion a été démontrée dans quelques cas. [ALBRECHT (1) put ainsi contaminer des cobayes. TOTTIRE IPPOLITI (432) obtint des résultats chez ce rongeur et chez le poulet, FLAMM et KOVAC (140) déterminèrent des lésions histologiques viscérales par ingestions itératives de culture de *C. pseudotuberculosis* chez des souris blanches...

b) chez l'homme:

Pas plus que chez l'animal, les preuves ne sont suffisantes pour affirmer la réalité d'une voie de contamination de préférence à une autre; toutefois, la prédominance des altérations au niveau des organes abdominaux et l'aspect clinique évoquent une porte d'entrée digestive. Cette opinion fut et reste la plus fréquemment soutenue [ALBRECHT (1); LOREY (291); SAISAWA (394); PIECHAUD (352); MASSHOFF et DOLLE (304); GRABER et KNAPP (174); RINIKER (376); FLAMM et KOVAC (140)].

Enfin, tout autre mode d'introduction de *C. pseudotuberculosis* dans l'organisme: piqûre, morsure, griffure, peut être envisagé, mais reste encore à démontrer.

3° Insectes vecteurs

La possibilité de la transmission de la maladie par des insectes n'a pu être établie jusqu'à présent. Bien que « *Xenopsylla cheopis* » puisse s'infecter par *C. pseudotuberculosis*, cet insecte est incapable de transmettre la maladie à d'autres animaux par piquûre [HAAS (182); BLANC et BALTAZAR (38); BLANC* (152)].

De même JAMIESON et SOLTYS (222) ont discuté le rôle possible de la tique du mouton, « *Ixodes ricinus* » au cours d'une épizootie touchant les béliers d'une même étable.

G. V. OUTCHENKO (1959) a obtenu, une fois sur 12 tentatives, la contamination de la souris blanche par l'intermédiaire de « *Leptosylla segnis* » infectées [MOLLARET (316)].

Chez l'homme, le rôle des insectes fut évoqué par MACCHIAVELLO (294) qui décrivit une forme mixte de peste et pseudotuberculose. Il affirme, avec raison, que la puce qui a transmis *P. pestis* pouvait en même temps inoculer *C. pseudotuberculosis*, si ces deux germes voisinaient dans son organisme.

4° Fréquence et répartition géographique

Il est difficile d'apprécier l'importance réelle de *C. pseudotuberculosis* en pathologie. La manifestation peut-être la plus fréquente, l'adénite mésentérique, est de découverte récente. Les quelques deux cents cas mondiaux publiés sont essentiellement d'origine européenne (Allemagne, France, Autriche, Suisse, Hongrie, etc...). Quelques cas de pseudotuberculose humaine ont été signalés au Japon, aux Indes, aux U.S.A. et au Brésil. Il semble donc que l'affection soit répartie dans le monde entier et que la prédominance observée en Europe soit le fait de l'intérêt apporté à cette maladie dans ces régions. D'ailleurs, la pseudotuberculose animale est universelle, on peut donc penser

* (f. GIRARD (152).

qu'il en est de même pour la forme humaine. Cependant pour GIRARD (155-158), « la maladie est inconnue dans la zone tropicale, notamment au sud du Sahara, au Congo Belge, à Madagascar, comme au Viet-Nam ».

5° Saisons

L'influence des saisons sur l'incidence de la maladie est nette. En règle générale, les mois froids voient une recrudescence des cas et l'apparition des épizooties a lieu le plus souvent à cette époque de l'année.

OLT (337) observa l'affection chez le Campagnol et le Lapin de garenne en automne et en hiver. De même ROSENWALD et coll. (381) et BLAXLAND (40) en ce qui concerne le Dindon. CLAPHAM (83) relate une épizootie parmi les pigeons bleus du Hampshire de décembre 1952 à février 1953.

Cette influence des saisons n'est peut-être due qu'aux conditions de froid, d'humidité, de mauvaise alimentation qui y sont liées. C'est l'opinion de GATE et BILLA (146), BOQUET (51), OLT (337)... La nourriture déficiente est incriminée par URBAIN et BULLIER (452), KARLSSON (230), par EIELAND (131) chez le Renard.

Comme pour les épizooties pseudotuberculeuses (et peut-être pour cela), la maladie touche plus souvent l'homme durant les mois humides (automne-hiver). VORTEL et coll. (461) expliquent cette prédominance hivernale par le fait qu'à cette saison hommes et animaux vivent plus près l'un de l'autre et ont des contacts plus prolongés.

HECKER (197), à propos de 20 malades, en trouve 16 atteints de novembre à mars, et 4 en juin. KNAPP (242) sur 117 malades, trouve 61,5 % des cas pendant la moitié froide de l'année, dont 55 % de novembre à février. Quant au reste (38,5 %), il s'étage d'avril à septembre.

Il en est de même pour MOLLARET (316), le maximum se plaçant de novembre à avril). Par contre, HAENSELT

(183) est d'un avis contraire. Sur 33 cas, il trouve un maximum au printemps et surtout d'avril à juin. LINDENMANN et coll. (289) rapportent une petite épidémie (4 cas) survenue en Suisse en juin 1959.

6° Influence du milieu

Si l'on admet que la source de contamination primordiale est le monde animal, il semble logique de supposer que les ruraux seront surtout touchés, et que parmi les citadins, le seront ceux qui possèdent des animaux familiers (chats, oiseaux...) et ceux qui manipulent des objets risquant d'être souillés par des déjections animales.

Pour KNAPP (242) cependant, il n'y a pas de prédominance pour l'un ou l'autre des groupes. Ainsi, sur 117 patients, KNAPP trouve 55 citadins et 62 ruraux.

MOLLARET (316) est d'un avis opposé et estime que les ruraux sont de loin les plus touchés.

7° Influence de l'âge et du sexe

Il est remarquable de constater que les formes septicémiques et gastro-entéritiques, si rares soient-elles, sont l'apanage de sujets adultes, alors que les formes pseudo-appendiculaires se rencontrent essentiellement chez les jeunes. Aucune explication n'a été apportée à ces faits.

Quelques exemples concrétisent cette notion. Le malade atteint de forme septicémique de LOREY (291) avait 53 ans, celui de ROMAN (379) 46 ans. Les cas de UMLAUFT (448) sont de 48 et 67 ans; NEUGEBAUER (325), 45 ans; WELTMANN (346): 31 ans; DUJARDIN-BEAUMETZ et coll. (123): 32 ans... Les formes entéritiques touchèrent les adultes dans les cas de KUHLMANN et HERMANN (254). La seule forme entéritique parmi 8 cas rapportés par J. SCHMIDT (404), concerne le seul adulte (58 ans) de ses malades. Quant aux formes appendiculaires, elles se manifestent essentiellement chez le jeune. Les âges limites

sont pour MASSHOFF (302) de 2 à 23 ans; HECKER (197) de 3 à 15 ans; HAENSELT (183) de 2 à 26 ans (en moyenne 13 ans 1/2); KNAPP (243), de 2 à 28 ans; LENNERT (283), de 10 à 15 ans; VORTEL (461), de 4 à 21 ans.

Une courbe traduisant le nombre de cas en fonction de l'âge donnerait: pour MASSHOFF et LENNERT un clocher de 10 à 15 ans; pour KNAPP il y aurait d'abord un petit pic de 5 à 7 ans, puis une courbe élevée de 10 à 17 ans. Pour MOLLARET (316), exception faite de deux âges extrêmes (3 mois 1/2 et 30 ans) les cas s'étagent de 3 à 17 ans. LINDENMANN (289), de 8 à 15 ans.

Le sexe masculin semble être le plus fréquemment atteint. Parmi les formes mésentériques, MASSHOFF et DOLLE (304) dénombrent parmi 41 cas, 26 garçons soit 63.5 %; HECKER (197): 15 jeunes gens pour 20 cas; HAENSELT (183): 26 garçons sur 29 cas. En 1958, KNAPP (242), rassemblant les cas mondiaux, fait état de 109 garçons et de 23 filles. Enfin, MOLLARET (316) a observé 25 cas chez des garçons pour 5 chez des filles.

Alors que les formes septicémiques suivent la même loi, KUHLMANN et HERMANN (254) constatent une distribution inverse dans les formes entéritiques (6 femmes et 2 hommes).

8° *Facteurs intestinaux*

Nombre d'auteurs ont remarqué que l'ingestion de *C. pseudotuberculosis*, même virulent, ne suffisait pas à déterminer constamment une maladie tant chez l'animal d'expérience, que chez l'homme au cours de contamination accidentelle de laboratoire [KNAPP (243)]. Aussi a-t-on pensé qu'une lésion de l'intestin était nécessaire à l'installation de l'affection.

Ce serait le cas de l'invagination, de l'entérite, de l'entérokystome cité par BERG et HECKER (23). Ce serait également le rôle des parasites intestinaux comme beaucoup

le suspectent, du moins chez l'animal: KARLSSON (230), EIELAND (131), VAUTRIN (454), GORET (169), PIASECKA-SERAFIN (351), KAMINSKY (298)...

L'infestation parasitaire pourrait jouer un rôle favorisant peut-être en provoquant des lésions de la muqueuse intestinale. LESBOUVRIES signale la fréquence de trichocéphales chez des ragondins atteints de pseudotuberculose [comm. TRUCHE et BAUCHE (439)]. Un des renards pseudotuberculeux observés par EIELAND (131) hébergeait de nombreux ascaris. PILET (353) trouve des ascaris chez un chat mort de pseudotuberculose expérimentale; ce fait peut avoir de l'importance quand on sait la difficulté d'infecter expérimentalement cet animal. BENITO et BORREL (22) insistent sur la présence de giardia chez des chinchillas pseudotuberculeux.

Expérimentalement, le fait de provoquer des lésions intestinales favorise, ou même assure exclusivement le succès de la contamination par ingestion du bacille de Malassez et Vignal. Ainsi, LEDOUX-LEBARD (280) fait appel aux opiacés qui amènent une stase intestinale; PFAFF (349) irrite le tube digestif du canari par l'huile de moutarde; VAUTRIN (454) emploie comme agent irritant, la poussière d'émeri et MOLLARET (316) la laine de verre broyée.

9° Formes familiales - Formes inapparentes *Porteurs sains*

Quelques auteurs ont rapporté des formes familiales de pseudotuberculose.

Dans l'observation princeps de LATAIX, MOLLARET, COULET et PERNY (268), il s'agit de deux frères de lait. L'un a 9 ans, il est hospitalisé le 12 mars 1959 pour syndrome appendiculaire. Il s'agit, en fait, d'une adénite mésentérique. L'autre a 7 ans 1/2. Il entre à l'Hôpital le 18 mars pour la même raison. Chez tous les deux, un sérodiagnostic est positif pour le type I.

MOLLARET (316) rapporte également deux autres cas de deux frère et sœur opérés à quatre jours d'intervalle avec tous deux un sérodiagnostic fortement positif pour le type I.

L. A. GEORGES [cité par MOLLARET (316)] observe le cas chez trois enfants de la même famille. Un est opéré et présente un sérodiagnostic positif pour les types II et V, avec prédominance pour le type II. Chez un autre, opéré trois semaines avant, et chez lequel on avait trouvé une adénite mésentérique, un sérodiagnostic est également positif pour ces deux types (II prédominant). Enfin, chez leur sœur, présentant une symptomatologie semblable, quoique moins marquée, on pratique un sérodiagnostic qui est également positif et pour les mêmes types. Une laparotomie confirme le diagnostic, en révélant une adénite mésentérique. En outre, chez la mère, bien portante, le sérodiagnostic était faiblement positif.

MOLLARET (316) expose encore les cas suivants :

— dans une famille, alors qu'un des enfants était opéré, un autre présenta une diarrhée avec douleurs à la fosse iliaque droite. L'enquête sérologique révéla la présence d'agglutinines à des taux discrets vis-à-vis du type III chez ces deux enfants, chez leur mère, chez deux autres frère et sœur, chez le chien et les trois chats.

— au cours d'une adénite avec invagination, à sérologie positive, pour le type IV, on trouve une réponse également positive pour le même type chez le père et la mère du malade, eux-mêmes étant bien portants.

— dans l'entourage d'une opérée de 12 ans, dont le sérodiagnostic est positif pour le type I, on trouva un sérodiagnostic positif pour le même type chez deux de ses sœurs.

— dans le cas d'une forme entéritique à *C. pseudotuberculosis* de type V, touchant un homme de 30 ans,

l'épouse bien portante, présente un sérodiagnostic positif pour le même type.

Les cas familiaux rapportés à ce jour sont peu nombreux. Il est vraisemblable que si l'on recherchait systématiquement les anticorps et l'état d'allergie, certains cas passés inaperçus seraient découverts.

D'autre part, à la lumière des observations rapportées par MOLLARET, on peut se demander s'il n'existe pas chez l'Homme des porteurs sains de *C. pseudotuberculosis*.

A notre connaissance, ceci n'a pas encore été démontré chez l'Homme. Par contre, chez l'animal, STRÖSE (338) parmi d'autres, pense qu'il peut exister des porteurs sains notamment chez les oiseaux et les rongeurs.

OLIVO (335) - (336) a noté que l'administration d'auréomycine à des lapins apparemment sains, détermine souvent une diarrhée, puis une pseudotuberculose.

MOLLARET (316) fait ingérer à des cobayes une culture de *C. pseudotuberculosis*. Aucun trouble n'est constaté dans les jours qui suivent. Cependant l'administration d'auréomycine détermine longtemps après une pseudotuberculose mortelle. Le phénomène est observé également chez des cobayes apparemment sains, dont la sérologie et l'intradermoréaction sont négatives. En conséquence, MOLLARET considère cette épreuve, ce « test à l'auréomycine » comme le test le plus sûr pour la mise en évidence de *C. pseudotuberculosis* chez le cobaye. Ne sont considérés comme exempt de ce germe que les cobayes qui ont résisté à l'ingestion de 40 mg/jour d'auréomycine, pendant 5 jours (cobayè de 300 g).

Il faut également signaler l'apparition de *C. pseudotuberculosis* dans les excréta de porcs soumis à l'administration d'antibiotiques (auréomycine, néomycine, spiramycine). (Observations faites au Centre National de Recherches Zootechniques de Jouy-en-Josas) [A. DICKINSON (112)].

CHAPITRE IV

PRÉVENTION DU POUVOIR PATHOGÈNE : LA VACCINATION

Si l'on fait abstraction des cas où l'inoculation du bacille de Malassez et Vignal fut faite pour créer une immunité paraspécifique [essais de vaccination contre la peste, BOQUET et coll. (45)] ou pour étudier les anticorps humains [KNAPP et STEUER (248)], il apparaît que la vaccination contre *C. pseudotuberculosis* fut utilisée exclusivement chez l'animal et essentiellement chez le cobaye.

Van SACEGHEM (389) le premier, en 1916, s'intéressa à ce problème. Il inocula à trois cobayes, par voie sous-cutanée, un centimètre cube d'une culture de *C. pseudotuberculosis* en bouillon, chauffée à 60° pendant 2 h. Quinze jours plus tard, l'injection d'une culture vivante de *C. pseudotuberculosis* par voie sous-cutanée provoque une maladie aux animaux témoins alors que les animaux vaccinés résistent.

Ces essais furent repris avec de nombreuses variantes par maints chercheurs et les résultats obtenus furent discordants. SABIN (388) obtint des résultats très imparfaits chez le serin et le cobaye. DESSY (107) prétend que loin de protéger les animaux, l'injection les rend hypersensibles. SAISAWA (395) réussit à protéger le cobaye. BOQUET (48) reprit cette étude d'une manière systématique, et s'intéressa en outre au sort des germes introduits dans l'or-

ganisme du cobaye. Il montra que l'inoculation par voie intrapéritonéale de 2 ml d'une culture en bouillon d'une souche atténuée, vivante, permet à l'animal ainsi vacciné de résister à l'inoculation intradermique ou sous-cutanée de 1/10 ml d'une culture virulente faite le 17^e jour. Il prépara ainsi un vaccin formolé. Une émulsion d'une culture sur gélose est chauffée à 60° pendant une heure, formolée à 5 %, et maintenue 6 jours à l'étuve à 37°. Ce vaccin est administré en 2 ou 3 fois à 15 ou 20 jours d'intervalle à des doses correspondant à 10-20 ml de corps microbiens. Un mois après la dernière injection, les animaux sont testés: 8 sur 10 résistent alors à une dose infectante qui entraîne la mort des témoins en 5 jours.

BOQUET explique ainsi le sort du germe dans l'organisme du cobaye: si l'animal n'a pas été immunisé, l'introduction de germes *peu virulents ou avirulents* par voie sous-cutanée est suivie d'une dissémination qui amène ces corps microbiens au niveau des organes profonds. Mais ces germes n'y provoquent aucune lésion et disparaissent progressivement. Parallèlement, l'organisme fabrique des anticorps spécifiques.

Si les germes introduits dans l'organisme neuf sont *virulents*, alors leur dispersion est précoce et accélérée. En moins de 24 h, on les retrouve au niveau du foie ou de la rate où cette fois, ils déterminent des lésions: nodules macroscopiques ou microscopiques.

Par contre, si l'animal est immunisé, la dispersion des germes virulents est retardée et limitée. Les ganglions locaux ne sont atteints que le 2^e jour, la rate le 5^e jour. En moins d'une semaine, les germes qui ont réussi à atteindre la rate sont détruits. Finalement, l'infestation est circonscrite aux ganglions régionaux qui finissent à la longue par se stériliser.

THAL (423), en 1954, reprit cette étude et parvint à des conclusions un peu différentes. Il montra que l'utilisation de souches virulentes vivantes ou de souches virulentes

tuées, n'amène pas régulièrement une immunisation efficace; plus souvent, les résultats sont négatifs ou insignifiants; de même l'emploi de vaccins formolés ou obtenus par adsorption d'une souche sur hydroxyde d'alumine n'est pas satisfaisant. Ces recherches l'amenèrent pourtant à démontrer le pouvoir immunisant chez le cobaye d'une souche particulière: la souche 32/IV.

Cette souche avirulente, doit être utilisée vivante et par voie intrapéritonéale. Un ml d'une émulsion d'une culture en bouillon, incubée à 30°, confère au cobaye une immunité qui est totale dès la 3^e semaine et qui persiste durant 4-5 mois.

THAL retrouve les germes injectés par voie sous-cutanée, non seulement au point d'inoculation, mais aussi au niveau de la rate et quelquefois des poumons jusqu'au 21^e jour. Après le 30^e jour, plus aucun germe n'était décelable chez l'animal.

La voie intrapéritonéale permet de retrouver régulièrement le germe pendant trois semaines au niveau de la rate. Par cette voie, l'imprégnation des organes est donc plus longue et plus régulière. C'est ce qui fait la supériorité de cette voie, car THAL pense que l'immunité est due à la persistance des germes dans l'organisme et partant à une continuité de production d'anticorps; il s'agit donc d'une *immunité de surinfection*.

Outre ces auteurs, l'immunité active par inoculation de germes vivants ou tués par différentes méthodes, fut étudiée par NICOLLE (327), POPPE (cité par KNAPP) (243), SCHUTZE (411), TRUCHE et BAUCHE (437), LESBOUYRIES (286), KUROKAWA (259) (260), AUDRAS (9), van DORRSEN (119) (120), SACHDEVA (390), etc...

L'immunité ainsi produite est dirigée uniquement contre les corps microbiens mais ne protège aucunement contre la toxine élaborée par certaines souches de *C. pseudo-*

tuberculosis. Mais il existe parallèlement la possibilité d'une *immunité antitoxique*, bien étudiée par THAL (423). L'immunisation dissociée contre la toxine est obtenue en inoculant à l'animal soit l'anatoxine, soit la toxine elle-même à petites doses. L'immunité ainsi produite protège contre la toxine qu'elle neutralise mais n'a aucun effet protecteur vis-à-vis des corps microbiens dont elle n'empêche pas la multiplication dans l'organisme infecté. Toutefois, les corps microbiens des souches toxiques sont détruits et dans ce cas particulier l'immunité est double. THAL explique ce fait par l'action de l'antitoxine sur la toxine à l'intérieur du corps microbien, comme à l'extérieur. Cette neutralisation a pour effet de compromettre la vitalité du germe.

L'immunité obtenue chez l'animal à la suite d'une vaccination par *C. pseudotuberculosis* n'est pas spécifique. NICOLLE (326) en 1906 montra qu'il existait chez de tels animaux une certaine protection contre la *morve*. D'autre part BOQUET (A.), NINNI (C.) et BRETEY (J.) (46), puis BOQUET et SCHAEFFER (53) rapportèrent que les animaux pseudotuberculeux étaient moins réceptifs envers le *charbon* que les animaux sains. Il existe donc une « immunité paraspécifique ». Enfin, même avant de connaître les relations antigéniques qui existent entre *C. pseudotuberculosis* et *P. pestis*, on savait que le bacille de Malassez et Vignal pouvait protéger les animaux, rats et cobaye, contre le bacille de Yersin. Parmi toutes les publications relatives à ce sujet, nous en retiendrons trois :

SABRAZES* constata que les rats étaient insensibles à l'inoculation du bacille de Malassez et Vignal. Par contre ils devenaient ainsi réfractaires à l'inoculation de doses de *P. pestis* habituellement mortelles pour ces animaux : les rats étaient vaccinés.

* Cité par J. DECOUZE (101).

Mac CONKEY (295) réussit à protéger de la Peste, des rats et des cobayes vaccinés à l'aide de *C. pseudotuberculosis*.

En 1927, à Madagascar, GIRARD immunise contre la peste environ 2 000 personnes avec un vaccin préparé à partir de *C. pseudotuberculosis* formolé selon la technique de BOQUET et DUJARDIN-BEAUMETZ. Au cours d'une épidémie de peste en 1928, aucun de ces vaccinés ne fit de maladie et les résultats parurent même supérieurs à ceux obtenus à l'aide d'un vaccin préparé à partir de *P. pestis* [BOYÉ (55)].

Immunité passive - Pouvoir protecteur du sérum

La sérothérapie n'a jamais été utilisée chez l'homme et les essais qui en furent faits chez l'animal n'aboutirent qu'à des résultats négatifs. De même on ne put mettre en évidence, chez l'animal, aucune action protectrice du sérum même très riche en anticorps. [LOREY (291); SAISAWA (395); DESSY (107); BOQUET (51); THAL (423); RUTQVIST (386)] etc...

CHAPITRE V

TRAITEMENT

DES AFFECTIONS A *C. PSEUDOTUBERCULOSIS*

La thérapeutique efficace des infections à *C. pseudotuberculosis* ne commence qu'avec l'avènement des antibiotiques.

Quelques publications font état de résultats obtenus chez l'animal infecté expérimentalement ou ayant contracté spontanément la maladie.

Les sulfamides et la pénicilline sont inefficaces.

La streptomycine semble digne d'intérêt. En 1950, VAL-LÉE (453) infecte des cobayes avec une dose de bacille de Malassez et Vignal qui entraîne la mort des témoins en 5 jours. L'injection à ces animaux de 300 mg de streptomycine 3 jours après leur inoculation les protège totalement.

Van DORRSEN (119) chez le cobaye, en utilisant de fortes doses de streptomycine, obtient la guérison de formes chroniques et empêche le développement de l'infection quand le traitement est mis en œuvre rapidement après l'infestation. Ainsi, 17 cobayes sur 20 infectés résistent quand ils sont traités dès le 3^e jour, à raison de 50 mg par jour de streptomycine pendant 6 jours. De même, l'inoculation intraveineuse de germes vivants n'est suivie d'aucune maladie chez le lapin, si on lui administre dès la 4^e heure une dose unique de 500 mg de streptomycine.

HARISIJADES (189) obtient une protection efficace de l'Embryon de Poulet, en inoculant dans la chorio-allantoïde 250 à 1 000 γ de streptomycine en même temps qu'une dose de *C. pseudotuberculosis* capable d'entraîner la mort d'embryons « témoins » en 5 à 7 jours.

MAGLIONE (296) et BERGER (24) confirment également l'action thérapeutique remarquable de la streptomycine dans la pseudotuberculose expérimentale du cobaye.

Les autres antibiotiques ont été très peu utilisés. Il convient cependant de rapporter les constatations d'OLIVO (336) (337) et de H. MOLLARET (319). Alors que *C. pseudotuberculosis* est sensible *in vitro* à l'auréomycine, l'administration de cet antibiotique à des cobayes sains peut faire apparaître une pseudotuberculose. Ces faits ont été également retrouvés chez le porc. C'est là un effet quelque peu paradoxal, qui n'a pas encore été expliqué.

En clinique humaine, nous n'avons pratiquement aucun élément valable permettant de juger de l'efficacité des antibiotiques. De très rares cas d'infections septicémiques ou entéritiques publiés ont pu bénéficier des thérapeutiques nouvelles. L'adénite mésentérique, forme la plus fréquente depuis quelques années, a une évolution favorable: l'appendicectomie suivie de l'antibiothérapie courante (pénicilline et streptomycine) amène, dans la très grande majorité des cas, pour ne pas dire constamment, la guérison définitive de la maladie. Il est très difficile de savoir quelle part revient à l'acte chirurgical ou à la couverture antibiotique dans l'évolution favorable de l'adénite mésentérique.

TROISIÈME PARTIE

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Nous l'avons dit au chapitre précédent, les manifestations cliniques des affections à *C. pseudotuberculosis* ne sont pas spécifiques.

Sur quelles bases peut-on s'appuyer pour affirmer le rôle pathogène de ce microorganisme? L'aspect clinique ne permettant pas de trancher la question, ce sera donc le rôle du laboratoire. Et tout d'abord, *l'isolement du germe*, lorsqu'il est réalisé, apporte un argument de poids.

Il existe aussi des preuves indirectes, peut-être plus constantes.

MASSHOFF et DOLLE (304) ont bien montré que *l'examen anatomopathologique*, s'il est caractéristique, n'est pas spécifique. La réaction du tissu lymphoïde observée se retrouve en effet dans la tularémie, la lymphoréticulose bénigne d'inoculation en particulier.

La recherche des anticorps humoraux (agglutinines, sensibilisatrices...) apporte un argument dans l'établissement du diagnostic. Encore faut-il que le taux soit caractéristique ou que deux prélèvements espacés montrent une modification significative de ce taux. Malheureusement, le sérodiagnostic se négative assez rapidement, en 1 à 4 mois.

La recherche de l'allergie paraît digne d'intérêt. En effet, l'allergie présente l'avantage de persister plus longtemps que les anticorps humoraux, et la facilité de sa recherche permet une étude largement répandue. Par contre, cette persistance aura pour conséquence de ne pouvoir affirmer l'actualité d'une affection à *C. pseudotuberculosis* si ce test est utilisé seul.

En conséquence, le diagnostic biologique d'affection dûe au bacille de Malassez et Vignal, devra reposer au moins sur deux tests biologiques, sous peine de ne pouvoir apporter qu'un diagnostic de présomption.

CHAPITRE I

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

La mise en évidence du germe est le procédé de choix qui permettra d'affirmer le rôle de *C. pseudotuberculosis* à l'origine de l'affection. En principe, il n'existe pas de difficultés d'isolement de ce germe qui cultive facilement.

A. — Les prélèvements

1° *Les ganglions* des formes pseudo-appendiculaires devront être systématiquement mis en culture. C'est ainsi que PIECHAUD (352), KNAPP (237), SACHDEVA (390), etc... isolèrent *C. pseudotuberculosis*.

Ce mode de prélèvement particulièrement indiqué dans le cas d'adénite mésentérique vaut également pour les autres formes où le système lymphatique semble être touché et où existe une hypertrophie des ganglions.

2° Dans les formes septicémiques, si rares soient-elles, *l'hémoculture* est la méthode de choix pour isoler le bacille de Malassez et Vignal. SAISAWA (394) (1909), semble avoir été le premier à la pratiquer avec succès. De même, elle permet d'isoler le germe par LOREY (291), DUJARDIN-BEAUMETZ (123), TOPPING et coll. (430), MOSS et BATTLE (324), SNYDER et VOGEL (420), BURIANECK (65), GRABER et KNAPP (174), KNAPP (243), etc...

Quand peut-on espérer que l'hémoculture aura le plus de chances de réussir? Expérimentalement, sur le cobaye

infecté par voie sous-cutanée, l'hémoculture est positive à partir du 4° jour avec un maximum le 8° jour. Dès le 12° jour, il est pratiquement impossible de retrouver le germe dans le sang; l'hémoculture peut être possible en dernier lieu juste avant ou après la mort [DESSY (107)].

Chez l'homme, le bacille fut isolé à partir du sang au 8° jour de la maladie par LOREY (291), au 10° et au 16° jour par KNAPP (243), mais ces données ont une valeur toute relative. En effet, on ignore encore actuellement quelle est la durée de l'incubation et il est difficile de dire quand la maladie a débuté.

MOLLARET (316) pratique la culture systématique des caillots du sang adressé pour sérodiagnostic. Toutefois, cette recherche, pratiquée selon la méthode de Watson fut toujours négative.

3° *Le pus* d'abcès ou de nodules hépatiques ou spléniques ou de toute autre localisation, peut permettre la culture de *C. pseudotuberculosis*.

C'est ainsi que PAUL et WELTMANN (346) isolèrent leur souche à partir d'abcès du foie. KNAPP (243) réussit à isoler une souche dans une forme appendiculaire.

4° De même, les cultures de *fragments d'organes* (foie, rate, moelle osseuse...) peuvent être utilisées avec succès. Elles furent surtout mises en pratique dans les cas d'affection généralisée, postmortem, et dans les formes spléniques de PINOY (101), après splénectomie. Citons les cas de LOREY (291), ROMAN (379), NEUGEBAUER (325), PAUL et WELTMANN (346), TOPPING et coll. (430), MACCHIARELLO (294), HASSIG et coll. (192), BERG et HECKER (23), etc...

5° Aucune souche de *C. pseudotuberculosis* n'a été isolée chez l'homme par *coproculture*, *uroculture* ou *cultures de prélèvements rhinopharyngés*, malgré les tentatives ré-

pétées de plusieurs auteurs: KUHLMANN et HERRMANN (254), BEERENS (21), MOLLARET (316). Cependant, ces recherches semblent logiques étant donné la pathogénie de la maladie. D'autre part, elles ont donné des résultats chez les animaux. Il apparaît donc utile de les effectuer, d'autant plus que des milieux sélectifs (milieu de Morris) (322) ont été décrits récemment.

B. — L'examen direct

L'examen direct pourra être pratiqué sur les pus ou fragments d'organes. Après étalement, des colorations par la thionine ou par la méthode de Gram seront effectuées. Les fragments d'organes seront examinés, soit sous forme de frottis, soit sous forme de coupes et seront colorés par le Gram ou la coloration de Cook.

Il est bien évident que l'examen direct n'a qu'une valeur limitée et devra être suivi d'une mise en culture des divers prélèvements.

C. — La culture

La culture des produits pathologiques devra être faite sur divers milieux afin d'augmenter les chances de réussite. Bien que *C. pseudotuberculosis* pousse sur les milieux ordinaires, nous pensons qu'il est bon d'utiliser également des milieux enrichis afin de favoriser cette culture.

Les divers produits recueillis pourront être ensemencés, d'une part en milieu liquide, comme par exemple le bouillon Brain-Heart; d'autre part, sur un milieu solide telle qu'une gélose au sang.

Dans le cas de coproculture ou de prélèvements de gorge, on pourra utiliser d'emblée une gélose lactosée ou mieux, un milieu sélectif tel que le milieu de Morris.

KNAPP (245), qui fut, rappelons-le, le premier à isoler *C. pseudotuberculosis* à partir d'adénites mésentériques hu-

maines, préconise l'utilisation de bouillon, ordinaire ou tryptosé, de gélose au sang ou gélose tryptosée et du milieu d'Endo.

Ces milieux seront mis en incubation à 37°. Si les souches de collection prolifèrent en 24 h., les premières cultures sont souvent plus tardives et il faut attendre 3 à 4 jours avant de conclure à un résultat négatif. Lorsque les milieux liquides auront donné une culture satisfaisante, une séparation sera effectuée sur milieux solides.

Tous les milieux solides, qu'ils soient de première inoculation ou de seconde inoculation, seront examinés et les colonies isolées, repiquées, permettront d'obtenir des souches pures qui seront identifiées.

D. — L'identification

La morphologie et les affinités tinctoriales permettront de ne retenir que les germes se présentant sous la forme de bacilles à Gram négatif, assez polymorphes, dont les dimensions moyennes varient de 0,8 à 2 μ sur 0,8 μ mais pouvant atteindre 6 μ .

Par étapes successives, en particulier après avoir éliminé le diagnostic d'Entérobactéries, ce germe se trouvera être classé parmi les *Parvobacteriaceae* et finalement parmi les *Pasteurellae*. A ce stade, le diagnostic différentiel devra être fait essentiellement avec *P. pestis* et *P. multocida*.

Il reposera sur les propriétés *biochimiques* de ces germes: recherche d'une uréase, recherche de la formation d'indole, de SH₂, attaque de différents glucides sans formation de gaz. Il comportera également l'étude de la mobilité du germe isolé. Au simple examen d'une goutte de culture en bouillon mise à incuber à 22°, il faut préférer, soit une coloration de cils, soit la recherche de la mobilité en milieu semi-solide, comme par exemple le milieu manitol-mobilité, ou une gélose molle en tube en U, ou tubes de Craigie.

Afin de différencier rapidement le bacille de Malassez et Vignal, des microorganismes voisins, différents groupes de tests ont été préconisés.

a) KNAPP (245) conseille une « échelle » constituée ainsi:

Milieux (1)	Pasteurella			Salmonella
	pseudotub.	multocida	pestis	
—	—	—	—	—
mobilité	+	—	—	+
mélibiose	+ (—)	—	—	+ (—)
salicine	+ (—)	— (+)	+ (—)	— (+)
rhamnose	+	—	— (+)	+ (—)
sorbité	— (+)	+ (—)	— (+)	+
saccharose	— (+)	+	— (+)	—
uréase	+	+	—	—
SH2	(+)	+	—	+ (—)
	très faible			
indole	—	+	—	—

(+) (—) : rares exceptions

(1): acidification sans gaz.

b) TOPLEY et WILSON (4^e édition) (467):

Milieux	P. pestis	P. pseudotub.	P. septica
—	—	—	—
Mobilité (culture de de 18 h à 22°) ..	—	+	—
Lait tournesolé	—	alcalinisation	—
	ou acidification légère		
Sucres. Acidification avec	glucose, maltose	glucose, maltose	glucose, mannitol
	mannitol, salicine	mannitol, salicine, parfois sucrose	et sucrose, par- fois maltose
Indole	—	—	+
Rouge de méthyle .	+	+	—
Réduction bleu de méthylène	—	+	+
Culture sur Mac Conkey	+	+	—
Pouvoir pathogène rat blanc	+	—	+

Le diagnostic différentiel se limitera en définitive à deux microorganismes voisins: *P. multocida* et *P. pestis*.

Dans nos régions, *P. pestis* ne joue pratiquement aucun rôle et par conséquent le diagnostic différentiel ne se posera jamais ou très rarement. Par contre, *P. multocida* peut être rencontré et, dans ces conditions, le diagnostic différentiel est important et sera fréquemment soulevé.

Cependant, les caractères séparant *P. multocida* et le bacille de Malassez et Vignal sont nets et la discussion qui s'ensuivra sera brève; à l'opposé, *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis* ont de nombreux points communs et, bien que l'intérêt pratique de différenciation de ces deux microorganismes soit minime pour nous, Européens, nous voudrions insister sur les caractères opposant, ou parfois rapprochant, le bacille de Malassez et Vignal et le bacille de Yersin.

a) *P. multocida*

La morphologie de ce germe est semblable à celle de *C. pseudotuberculosis*, mais non identique. Gram négatif, à coloration bipolaire, ce bacille a des *dimensions* nettement inférieures à celles du bacille de Malassez et Vignal: 0,3 à 1,25 μ . L'étude de la *mobilité* pourra servir à distinguer ces deux agents microbiens. La recherche sera faite directement (goutte pendante ou milieu de diffusion en tubes de Craigie) ou indirectement par coloration des cils.

Les exigences culturales et les aspects des colonies permettront également une discrimination. *P. multocida* pousse sur gélose ordinaire à 37° mais la culture est à peu près nulle à 22°. Sur ce milieu, les colonies produites sont petites, *grises et transparentes*.

Les *propriétés biochimiques* des deux germes diffèrent quelque peu: contrairement à *C. pseudotuberculosis*, *P. multocida* produit le plus souvent SH₂, donne généralement de l'indole, mais n'hydrolyse pas l'urée. L'attaque des sucres va fournir d'autres éléments aussi facilement interprétables: fermentation du saccharose, pas d'action sur

le rhamnose, le maltose, la salicine... Enfin, *P. multocida* exerce un pouvoir pathogène marqué chez le lapin, beaucoup moindre avec *C. pseudotuberculosis*.

b) *P. pestis*

P. pestis présente de nombreux caractères proches de ceux de *C. pseudotuberculosis* et si, dans nos régions, les conséquences pratiques de cette ressemblance sont extrêmement réduites, il n'en est pas de même en pays d'endémie pesteuse. Dans ces territoires, il est très important de savoir rapidement et avec certitude si un bacille Gram négatif trouvé chez un rongeur sauvage ou dans les lésions d'un animal de laboratoire servant au diagnostic expérimental est un bacille de Yersin ou un bacille de Malassez et Vignal. D'autre part, du seul point de vue bactériologique, il est non moins intéressant de rapporter les traits de parenté qui unissent ces deux bacilles et les points sur lesquels ils se séparent. C'est pourquoi nous avons cru bon d'insister sur cette question.

Certaines ressemblances entre ces deux bacilles ont été remarquées de tout temps et par de nombreux auteurs dont nous ne citerons que quelques noms : GALLI-VALERIO (145), Mac CONKEY (295), ZLATOGOROFF et MOGHILEWSKAJA (476), TRUCHE (436), GIRARD (155), etc... Cette notion devait aboutir à la proposition de Van LOGHEM (290) de réunir en un même genre *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis*, genre qui serait nommé YERSINIA et permettrait de séparer les deux micro-organismes des *Pasteurellae* « sensu stricto ».

Nous avons vu dans un précédent chapitre les relations antigéniques étroites qui unissaient ces deux microorganismes. Par ailleurs, certains auteurs, russes pour la plupart, rapportèrent des cas de mutation de *P. pestis* en *C. pseudotuberculosis* soit sous l'influence d'un bactériophage [ZLATOGOROFF (476); KOROBKOVA*; TUMANSKY (442),

* Cité par GIRARD (153).

soit spontanément [BESZONOWA (33) (5 souches sur 214)]. Et, en 1933, pour HARVEY (191), le bacille pseudotuberculeux était un bacille pesteux porteur de bactériophage.

POLLITZER (360) conseille d'accueillir ces données avec prudence. Quant à GIRARD (153), il n'a jamais constaté de tels faits. Il pense qu'il s'agit là d'un caractère propre aux souches russes, lesquelles fermentent la glycérine comme le bacille de Malassez et Vignal. Il fait remarquer en outre que ces cas concernent des souches de peste sylvatique et non de peste murine.

Le diagnostic différentiel entre ces deux agents microbiens reposera non pas sur la morphologie qui est semblable, et surtout, appelée à subir de grandes variations, ni même sur les affinités tinctoriales, mais sur l'étude de la mobilité et de l'équipement enzymatique. L'action de bactériophages et le pouvoir pathogène viendront compléter cette étude. Ces tests, toutefois, sont souvent affaire de nuances et le diagnostic différentiel devra reposer sur plusieurs caractères réunis.

ETUDE DE LA MOBILITÉ

Théoriquement, cette recherche doit permettre une différenciation rapide; *P. pestis* est immobile; *C. pseudotuberculosis* incubé à 22° C est capable de se déplacer à l'aide de flagelles. ARKWRIGHT (4), KAUFMANN (231) furent de ceux qui insistèrent sur ce moyen de diagnostic différentiel.

Cependant, on se heurte dans cette étude à des difficultés déjà notées par WEITZENBERG (465). D'une part, *P. pestis* peut être animé de mouvements browniens suffisamment intenses pour qu'un observateur non expérimenté risque l'erreur [POLLITZER (360)]. D'autre part, *C. pseudotuberculosis* n'est pas toujours doué de mouvements tels que l'observation microscopique emporte la conviction d'emblée. Il faut parfois répéter les recherches ou procéder à

un examen de la culture en gélose ou en tube en U [FAVORISSOVA (37); GIRARD (155); KNAPP (243), etc...].

L'aspect de la culture en gélose molle, incubée à 25° C préconisée par SEAL (415) comme supérieure à la recherche microscopique de la mobilité n'est pas non plus exempte de critiques. L'aspect arborescent qui signe la mobilité de la souche doit être distingué de la culture en « houppe » que peut donner *P. pestis* après plusieurs repiquages [POL-LITZER (360)].

La mise en évidence des cils chez *C. pseudotuberculosis*, après culture en milieu liquide, incubé à température ambiante, est une bonne méthode en utilisant une technique simple, celle de RHODES*, par exemple, ou celle de LEIFSON** [WOLFF (468)].

ACTIVITÉ BIOCHIMIQUE

Milieux sucrés

COLAS BELCOUR (87) proposa d'utiliser une gélose *glycérinée* tournesolée. Sur ce milieu incubé à 34° C, *C. pseudotuberculosis* donne une culture plus abondante que *P. pestis*, et acidifie seul le milieu qui devient rouge franc en 48 h. BESZONOWA (31) conteste la valeur de ce milieu. GIRARD (153) lui attribue au contraire une certaine valeur, sauf pour le diagnostic des souches russes de peste sylva-tique.

OTTEN (339), par culture en *eau peptonée glucosée* (à 0.05 %) obtient une alcalinisation plus rapide avec *C. pseudotuberculosis* (pH 7 - 7,3) qu'avec *P. pestis* (pH 5,1 - 5,5) ou qu'avec *P. multocida* (pH 5,8 - 6,1). NIKUNOROV (328) étudia un milieu comparable.

En utilisant une eau peptonée additionnée de maltose, de lévulose, de xylose ou d'arabinose. HIMMELFARB (209)

* *J. Gen. Microbiol.*, 1958, **18**, 639-648.

** *J. Bact.*, 1930, **20**, 203.

constate un abaissement marqué du p_{HI} du milieu ensemencé avec *C. pseudotuberculosis*. Il l'attribue à un pouvoir fermentatif très marqué.

VOURLOUDE (463), SWELLENGREBEL et HOESEN*, puis d'AUNOY** montrent que l'attaque du rhamnose pouvait être un caractère différentiel. Mais c'est BESZONOWA (29) qui fit la première étude systématique de ce test. En 1929, elle montre que 160 souches de *P. pestis* ne fermentent pas le rhamnose même après trois semaines d'incubation et utilisa pour cela un milieu favorable à la croissance de *C. pseudotuberculosis* mais peu favorable à celle de *P. pestis* ce qui permettait de caractériser le bacille de Malassez et Vignal en 24 ou 48 heures (eau peptonée rhamnosée). Cette méthode connut la faveur des chercheurs. BONCINELLI (42) faisant une étude critique des milieux différentiels proposés jusqu'alors, donne la préférence au milieu de BESZONOWA.

Cependant, des auteurs rencontrèrent des souches de *P. pestis* « rhamnose positives », mais tardivement [BERLIN et BORZENKOV (26); TUMANSKY (445); CHEN (79)] et KRAINOVA (253) précisa que cette aptitude n'était rencontrée que dans le cas de souches se distinguant déjà par le fait qu'elles attaquent la glycérine.

La valeur de ce test fut encore ébranlée par les constatations de BESZONOWA et coll. décrivant 5 souches sauvages de *P. pestis* « rhamnose positives » et que l'on ne pouvait distinguer de *C. pseudotuberculosis*. Plus récemment, BRYGOO et COURDURIER (63) étudiant 105 souches de *P. pestis* originaires de Madagascar, et n'attaquant pas la glycérine, en trouvent une active précocement contre le rhamnose et 54 actives, mais tardivement.

ENGLESBERG (132) rapporte la formation de mutants « rhamnose positifs » parmi les cultures de *P. pestis* incubées 7 à 12 jours sur milieu ENDO rhamnosé. Cet auteur

* *Zbl. Bakt. I Abt. Orig.*, 1915, **75**, 456.

** *J. inf. Dis.*, 1923, **33**, 390.

élimine la possibilité de formation d'un mutant *C. pseudotuberculosis* et devant ce fait met en doute la valeur de ce test.

Au contraire, GIRARD (155) reconnaît une valeur à la « réaction de BESZONOWA ». Il utilise le milieu de cet auteur avec quelques modifications (portant sur le taux de peptone et sur la nature de l'indicateur de pH); dans ces conditions, après une incubation de 3 jours à 26-30°, GIRARD retrouve les résultats de BESZONOWA. En ce qui concerne l'existence de souches de *P. pestis* « rhamnose positives », tardivement ou à l'occasion de mutation, GIRARD précise les limites de validité de ce test biochimique qui ne doit être apprécié que sur des souches isolées récemment de l'organisme et en ne prolongeant pas l'observation au delà de 3 jours. S'il y a doute, il faut utiliser un milieu exempt d'indicateur de pH et après 3 jours d'incubation, ajouter IV gouttes de rouge de méthyle. Dans ces conditions, seul *C. pseudotuberculosis* aura suffisamment acidifié le milieu pour l'amener à pH 4-4,5 qui provoque le virage au rouge. Avec *P. Pestis*, l'indicateur prendra une couleur jaune ou orange.

Outre ces milieux, citons encore :

— le milieu synthétique proposé par BONCINELLI (42); dextriné, de pH 6, il contient du bleu de bromothymol comme indicateur de pH. Seul, *C. pseudotuberculosis* le fait virer au bleu ou vert.

— CASTELLANI (69) conseille l'emploi d'un milieu tournesolé contenant 4 % de glycérine et 1 % de rhamnose. Les deux germes s'y développent bien. *C. pseudotuberculosis* fait virer au rouge le milieu (10 fois sur 11 souches) alors qu'avec *P. pestis*, il conserve sa teinte bleue (7 fois sur 7 souches).

— Russo (383 - 384) et PRADO (362 - 363) constatent que seul *C. pseudotuberculosis* fermente le mélibiose et pro-

posent l'attaque de ce sucre dans les réactions de différenciation.

Pouvoir réducteur

Vis-à-vis des nitrates. — La recherche des nitrites dans les cultures de *P. pestis* a toujours été positive pour GORE (165) ou MICHELETTI (312). PETRAGANI (348) voyait dans la présence d'acide nitreux dans les cultures en bouillon de foie, de 24 à 48 h, un test important pour différencier *C. pseudotuberculosis* de *P. pestis*. Mais la valeur d'une telle méthode fut critiquée par FUSCO*, montrant que *C. pseudotuberculosis* peut aussi bien produire des nitrites. GIRARD (149) pense que cette recherche est utile mais ne vaut pas celle de l'attaque du rhamnose pour différencier les deux germes incriminés.

Vis-à-vis du bleu de méthylène. — *P. pestis* est inactif, *C. pseudo-tuberculosis* réducteur (comme *P. multocida*) [SAVINO, ALDAO et ANCHEZAR (398); COSTA (92); TOPLEY et WILSON (467)].

Uréase

FAUCONNIER (136) montra que l'hydrolyse rapide de l'urée avec formation de carbonate d'ammonium, révélant la présence d'une uréase, était retrouvée chez 33 souches de *C. pseudotuberculosis* parmi 35 étudiées, et n'existait pas chez 34 souches parmi 35 de *P. pestis*.

Cette étude, faite avec deux variétés de milieux (milieu de FERGUSON et milieu urée-tryptophane de ROLAND-BOURBON) aboutit aux mêmes résultats. Pour conduire à bien cette épreuve, il est nécessaire d'ensemencer 1 ml du milieu à l'aide d'une anse de platine chargée de corps microbiens de façon à obtenir un trouble net du liquide. L'incubation est faite à 34° et les tubes observés 2, 4 et 24 h plus tard. Un indicateur de pH permet de suivre la

* Cité par Pollitzer (360). *Pathologica*, 1927, 19, 444.

positivité du test. Les souches qui firent exception sont, en ce qui concerne *C. pseudotuberculosis*, deux souches d'origine aviaire, et en ce qui concerne *P. pestis*, une souche isolée chez l'homme, au Laos, et dont le comportement biochimique était déjà particulier par ailleurs.

L'existence d'une uréase chez *C. pseudotuberculosis* fut confirmée par DEVIGNAT (109), THAL et CHEN (426). Ces derniers soumirent à ce test 204 souches de *C. pseudotuberculosis* et 50 souches de *P. pestis*.

Action sur le petit lait tournésolé. — *C. Pseudotuberculosis* alcalinise ce milieu. Par contre, *P. pestis* ne le modifie pas ou l'acidifie un peu.

FABIANI (133) avait tenté de différencier les deux germes par l'utilisation de milieux « vaccinés » et d' « anti-virus » : un milieu sur lequel avait cultivé un des deux germes ne permettait plus la culture de l'autre.

Milieu gélose citrate-lactose-désoxycholate de Leifson

Ce milieu, destiné à l'isolement des *Enterobacteriaceae*, se révèle favorable à la croissance du bacille de Malassez et Vignal pour THAL et CHEN (426) qui le préconisent pour faire le diagnostic différentiel entre *C. pseudotuberculosis* et *P. pestis*, le premier donnant des colonies larges, opaques et jaunâtres, alors que le second pousse difficilement sous forme de petites colonies rougeâtres.

Milieu complexe

DEVIGNAT et BOIVIN (110) ont essayé de mettre au point deux milieux complexes. Dans ces milieux, les auteurs donnent au germe ensemencé la possibilité de se manifester par sa mobilité, son action sur l'urée, le rhamnose, le glycérol, les nitrates et l'inuline.

Chacun de ces milieux est formé de deux solutions mélangées au moment de l'emploi. Le milieu I est constitué par une solution A (contenant du glycérol, du rhamnose, des nitrates et un indicateur de pH: le bleu de bromothymol) et par une solution B (qui est une gélose à 30 0/00). Le milieu II comporte une solution A (contenant inuline et urée) et une solution B (à base de gélose à 5 0/00, de gélatine et d'un indicateur de pH: le rouge de phénol).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL PAR LES BACTÉRIOPHAGES

BESZONOWA (30) montra que deux bactériophages issus de rongeurs sauvages pouvaient attaquer chacune des 214 souches de *P. pestis* soumises à leur action. Par contre, ils ne réagissaient pas sur 21 souches de *C. pseudotuberculosis*.

Pourtant GIRARD (151) trouve que des phages peuvent lyser *P. pestis* et également *C. pseudotuberculosis*; et LAZARUS et GUNISSON (275) refusent à cette méthode une valeur discriminatoire.

Mais en 1951, GUNNISSON et coll. (180) estiment au contraire cette utilisation possible, si l'on respecte certaines conditions. En effet, un bactériophage doué de pouvoir lytique vis-à-vis des deux espèces à 37° C, est au contraire actif électivement contre *P. pestis* à 20° et à certaines dilutions, permettant un diagnostic différentiel rapide.

CAVANAUGH et QUAN (71) modifièrent cette technique: des bandes de papier filtre sont trempées dans le filtrat d'une culture en bouillon de *P. pestis* ayant subi l'action du bactériophage. Séchées ou lyophilisées, elles peuvent être conservées. Appliquées à la surface d'une culture jeune de *P. pestis* sur gélose incubée à 20°, il apparaît autour d'elle une zone de lyse en 18 à 24 h. S'il s'agit d'une culture de *C. pseudotuberculosis*, aucune image de lyse n'est à noter.

INOCULATION A L'ANIMAL

Le rat, considéré comme réfractaire à *C. pseudotuberculosis*, est au contraire sensible à *P. pestis*. Ceci semble être un excellent test de différenciation des deux espèces; malheureusement, des exceptions furent signalées et restreignent quelque peu sa simplicité quasi schématique.

BESZONOWA (32) décrit des souches de *C. pseudotuberculosis* pathogènes pour le rat blanc; HAAS (182) a isolé une souche chez *Rattus norvegicus* (d'ailleurs peu pathogène pour les rats de laboratoire); POMANSKAJA (361) en trouva chez *Rattus rattus*. Ces faits appellent à la prudence et il ne faudrait pas trop rapidement qualifier de pesteuse une souche qui aurait entraîné la mort du rat, sans s'assurer qu'elle possède bien d'autres caractères spécifiques [POLLITZER (360)].

En conclusion, si le diagnostic différentiel entre *P. pestis* et *C. pseudotuberculosis* paraît délicat en pays d'endémie pesteuse, il ne faut pas s'exagérer toutefois les difficultés d'un tel diagnostic. L'essentiel est de le baser sur un ensemble de signes convaincants et non sur un ou deux caractères, même primordiaux. GIRARD (155) préconise l'utilisation de plusieurs tests: recherche de la mobilité, recherche du pouvoir sur l'urée, le rhamnose et le glycérol, recherche du pouvoir pathogène chez le Rat. S'il y avait encore des difficultés, la sérologie permettrait de conclure (agglutination par des sérums spécifiques, qui au préalable ont subi l'absorption des coagglutinines).

E. — Détermination du type antigénique

L'identification biochimique de *C. pseudotuberculosis* sera utilement complétée par l'agglutination de la souche isolée, à l'aide d'un sérum spécifique. Cette méthode permettra non seulement l'identification de l'espèce, mais également celle du type sérologique auquel appartient cette souche.

PRÉPARATION DES SÉRUMS AGGLUTINANTS

Un sérum *polyvalent* (O + H) sera obtenu à l'aide d'une souche peu virulente cultivée sur gélose, incubée à 22° pendant 48 h et mise en suspension en eau physiologique. Des inoculations successives seront faites à doses croissantes (0,5 - 1 - 2 - 3 ml) par voie intraveineuse ou même intramusculaire, séparées par des intervalles de 3 à 4 jours. L'animal de choix est le lapin.

Enfin, un sérum *anti H* sera réalisé à partir d'une souche très mobile, donc incubée à 22° en milieu liquide ou semi-solide. Le sérum agglutinant étant obtenu par les mêmes moyens que précédemment, il faudra saturer les agglutinines O à l'aide d'une culture homologue dont on aura détruit l'antigène flagellaire par ébullition durant 2 h 30.

L'agglutination se fera sur lame à l'aide de ces sérums dilués au 1/20 mis en présence d'une suspension du germe étudié. Une agglutination nette, apparue rapidement sera visible à l'œil nu ou mieux au miroir concave.

F. — Pouvoir pathogène expérimental

Le produit pathologique lui-même ou le germe suspect isolé de la culture de ce prélèvement pourront être inoculés à l'animal: cobaye ou lapin ou même ces deux animaux. KNAPP (245) conseille d'utiliser deux voies d'inoculation différentes (intramusculaire et intrapéritonéale). Il aura été vérifié au préalable que les animaux sont indemnes de pseudotuberculose par recherche de l'allergie et par recherche des agglutinines.

Rapidement, il se produit une suppuration au point d'inoculation à partir de laquelle il est facile de retrouver le germe inoculé.

Dès la fin de la première semaine, on recherchera l'allergie cutanée chez ces animaux ainsi que la présence d'ag-

glutinines sériques. Le sérum, mis en présence de souches des cinq types de *C. pseudotuberculosis*, permettra un diagnostic d'espèce et de type.

Enfin, après la mort spontanée ou provoquée (vers la 5^e semaine) des animaux, on recherchera les lésions nodulaires spléniques et hépatiques et on tentera d'isoler le germe à partir des viscères et du sang du cœur. On pourra rechercher l'agglutination du germe ainsi retrouvé chez l'animal à l'aide du sérum du malade et son identification sera complétée par l'étude biochimique.

Ainsi, par l'utilisation de deux animaux de réceptivité différente, par la mise en évidence d'une allergie spécifique et d'agglutinines, on pourra écarter aisément la possibilité d'une maladie spontanée et inapparente de ces animaux.

CHAPITRE II

L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'examen anatomopathologique ne peut prétendre qu'à un diagnostic d'orientation.

L'adénite mésentérique étant la forme la plus fréquente de la pseudotuberculose, les pièces examinées consistent essentiellement en prélèvements faits au cours d'appendicectomie, ganglions le plus souvent, appendice moins fréquemment, partie d'intestin grêle ou caecal, rarement.

Depuis MASSHOFF (302), on connaît l'aspect caractéristique de la « lymphadénite réticulaire abcédée ».

Macroscopiquement, la coupe du ganglion montre quelques petits abcès punctiformes ou un gros abcès occupant une grande partie de la tranche de section. La localisation est surtout périphérique.

Microscopiquement, ces abcès minuscules sont formés d'un nodule de cellules réticulaires, envahi par des polynucléaires neutrophiles et en voie de nécrose. Les lésions associées consistent en néoformation de capillaires accompagnée d'une infiltration de cellules variées (éosinophiles, plasmocytes, lymphocytes). Enfin, certains auteurs admettent l'existence de cellules géantes.

Cet aspect, qui a été retrouvé par de nombreux auteurs, doit attirer l'attention, mais son absence ne peut faire écarter le diagnostic d'atteinte à *C. pseudotuberculosis*.

L'existence de ces modifications histologiques ne peut pas non plus permettre un diagnostic de certitude car d'autres étiologies sont capables d'amener une réaction semblable des tissus ganglionnaires.

CHAPITRE III

ANTICORPS HUMORAUX

1° C'est surtout à la *recherche des agglutinines* que l'on fera appel. En possession d'un sérum suspect, on pourra procéder à cet examen en deux temps :

— d'abord, pratiquer une recherche d'agglutination sur lame de souches de chacun des cinq types de *C. pseudotuberculosis* émulsionnées dans du sérum dilué au 1/20. Par agitation périodique de la lame et observation à l'œil nu ou mieux à l'aide d'un miroir concave, on surveillera l'apparition éventuelle d'une agglutination qui doit être nette et rapide.

— le sérodiagnostic en tubes : des dilutions croissantes du sérum en eau physiologique seront placées dans une série de tubes sous le volume de 0,5 ml. La même quantité d'une suspension stable d'antigène sera ensuite ajoutée à chaque tube de telle façon que le titre final des dilutions s'étage de 1/20 à 1/2 560. Un tube témoin de la suspension antigénique sera également préparé.

Nous utilisons comme antigène une culture en bouillon incubée 48 h à 22°. Nous obtenons ainsi une solution stable, homogène, opalescente. Dans ces conditions, les germes sont vivants, mobiles et ciliés.

D'autres méthodes ont été proposées et sont acceptables. Leur but est de permettre la formation d'une suspension

antigénique qui n'ait pas tendance à agglutiner spontanément. Parmi ces procédés, nous citerons :

— la sédimentation ou la centrifugation à faible vitesse de la suspension microbienne, permettant d'obtenir un surnageant stable [ROMAN (379), SAISAWA (395)...].

— l'utilisation d'eau salée à 0,2 ou 0,3 % en ClNa pour effectuer la suspension antigénique [TOPPING et coll. (430)].

— l'agitation de l'émulsion, soit à la main suivie d'une décantation [BHATNAGAR (36)], soit mécanique [PRESTON et coll. (365) TOPPING et coll. (430) ; MAIR et coll. (297)].

— l'emploi de cultures incubées à 20-22° est conseillé étant donné la tendance marquée du bacille de Malassez et Vignal à donner des suspensions auto-agglutinables quand la culture est faite à 37°. Ces souches peuvent être utilisées soit vivantes [LEDOUX-LEBARD (280) ; URBAIN et coll. (450) ; KNAPP (241) ; J. SCHMIDT (404) ; LINDENMANN (289)], soit tuées par chauffage modéré (53° pendant 30 minutes) [BHATNAGAR (36)], par ébullition durant 30 minutes [THAL (423)], ou prolongée 2 h 30, ou par adjonction de phénol ou de formol (0,4 - 0,5 %) [KNAPP (245) ; KUHLMANN et HERMANN (254) ; BRAUN et MULLER (59) ; etc...].

La suspension antigénique faite à partir de germes vivants ne peut être conservée et doit être utilisée fraîche. Par contre, il est possible de se servir d'une préparation à base de germes tués, phénolée ou formolée (0,25 %) dont la conservation peut être maintenue plusieurs mois [KNAPP (245)].

Naturellement, le sérodiagnostic devra être pratiqué à l'aide de souches des cinq types du bacille de Malassez et Vignal.

La lecture des agglutinations éventuelles se fera après un temps de fixation et de réaction et à une température variables selon les auteurs.

Citons, parmi d'autres, les méthodes suivantes :

— ALBRECHT (1) abandonne les tubes à la température du laboratoire, fait une première lecture après deux heures, puis la lecture définitive après 12 heures.

— SAISAWA (395), ROMAN (379) et THAL (423) attendent 20 à 24 h durant lesquelles les tubes sont placés à 37°.

— TOPPING et coll. (430), MAIR et coll. (297) laissent les portoirs à 37°, puis une nuit au frigidaire.

— PRESTON et MAITLAND (365) les placent une nuit au bain-marie à 56°.

— MAIR et coll. (297) les laissent séjourner 24 h à cette température.

— J. SCHMIDT (404), 20 heures au bain-marie à 52°.

— BRAUN et MULLER (59) assurent accroître la sensibilité de la réaction par la centrifugation à 3 000 T/M durant 10 minutes.

— KUHLMANN et HERMANN (254) ajoutent à 0,5 ml de sérum dilué 1 goutte de l'antigène phénolé. Une première lecture a lieu après un séjour de 4 h à 37°, puis la lecture définitive est faite après un séjour d'une nuit à la température du laboratoire. Il n'y a de résultats positifs au cours de la première lecture, que si le taux des anticorps est important.

— KNAPP (245) abandonne les portoirs 16 à 20 h au bain-marie à 52° et fait trois lectures successives, une première à 4 h, puis les suivantes à la seizième et à la vingtième heure.

Pour notre part, nous laissons les tubes une nuit à l'étuve à 37°, ou même à la température du laboratoire quand celle-ci est supérieure à 20°.

Taux exigibles

La détermination du taux significatif des agglutinines est encore à l'heure actuelle incertaine.

KUHLMANN et HERMANN (254), HECKER (197), BRAUN et MULLER (59) considèrent qu'un taux de 1/40 à 1/80 doit être pris en considération.

Pour notre part, nous nous rallions à l'opinion de KNAPP et considérons comme valables les taux égaux ou supérieurs à 1/160.

Cependant, étant donné ce que l'on sait de l'évolution des agglutinines dans la pseudotuberculose, il semble logique dans le cas de taux peu élevé, de tenir compte de l'évolution ultérieure de ce taux par un sérodiagnostic fait deux à trois semaines plus tard avec la même souche. Un sérodiagnostic négatif le jour de l'intervention ne doit pas faire rejeter définitivement la possibilité de pseudotuberculose surtout si le tableau clinique est évocateur. Il faudra, cette fois encore, recommencer l'épreuve 15 jours plus tard environ. D'autre part, dans l'interprétation du sérodiagnostic, il faut se rappeler que les agglutinines baissent rapidement et peuvent disparaître complètement en quelques mois.

Cas particulier d'une agglutination avec les types II et IV de *C. pseudotuberculosis*.

Par suite de l'existence de relations antigéniques entre ces deux types et les *Salmonella* des groupes B et D, ainsi qu'avec *P. multocida*, il faudra rechercher s'il ne s'agit pas en fait d'une affection due à l'un de ces germes.

Certes, si le taux trouvé vis-à-vis de *C. pseudotuberculosis* est élevé (1/640 - 1/2 560), la spécificité de ce test est

vraisemblable. Ce seront surtout les taux bas (1/40 - 1/80) qui devront faire rechercher l'existence d'agglutinines vis-à-vis de *P. septica* ou de *Salmonella*, en particulier si le sérodiagnostic est la seule épreuve biologique permettant de porter le diagnostic de pseudotuberculose.

2° *La recherche des sensibilisatrices* peut être utilisée à des fins diagnostiques dans les pseudotuberculoses humaines ou animales. Toutefois, nous n'avons pas l'expérience de cette méthode, que KNAPP et STEUER (248) considèrent comme inférieure à la recherche des agglutinines.

La technique utilisée varie d'un auteur à l'autre, tant en ce qui concerne la préparation de l'antigène que les modalités d'exécution de la réaction.

SAISAWA (395) prépare une émulsion, en eau distillée, d'une culture sur gélose âgée de 24 h et maintenue 48 h à température ambiante. Après agitation mécanique et centrifugation, on recueille le liquide surnageant qui est utilisé à raison de 0,05 ml par tube.

ROMAN (379) utilise la même quantité d'antigène, de préparation semblable mais subissant une agitation maintenue 48 h.

BACHMANN (10) emploie un antigène préparé à partir d'une culture de 24 h sur gélose, émulsionnée dans 10 ml d'eau physiologique et agitée plusieurs fois par jour. Cette préparation est conservée 24 h à 37° puis 24 h à température ambiante et centrifugée. On utilise le liquide surnageant après adjonction de phénol (0.5 %) aux doses de 0.4 et 0,025 ml. Le complément provient de sérum frais de cobayes, dilué au 1/10. Quant au sérum à étudier, il est réparti après inactivation, à raison de 0,1 ml par tube. On maintient les tubes à 37° pendant 1 h puis on ajoute le système hémolytique et on attend encore 1 h à 37° avant de lire la réaction. Pour BACHMANN, par cette méthode, une sensibilisatrice est décelable dès le 8^e jour de la maladie.

PILET (353) utilise un hydrolysât pepsique d'une culture de bacille de Malassez et Vignal dilué au 1/5. Le sérum étudié est dilué au 1/5, 1/10, 1/20, 1/30, 1/40.

VORTEL et coll. (461) préparent leur antigène à partir de cultures incubées à 22° et lavées trois fois en eau physiologique avant d'être maintenues 2 h à l'autoclave. Après émulsion en eau physiologique, cet antigène est dilué au 1/4 au moment de l'emploi. La technique utilisée est celle de KOLMER. Les taux observés, dans le cas d'adénites mésentériques, varient de 1/16 à 1/256. La recherche de la sensibilisatrice doit être faite sur deux échantillons prélevés, l'un 4 à 8 jours après appendicectomie, l'autre à la 3^e semaine.

3° *La recherche des précipitines* ne peut servir au diagnostic des affections à *C. pseudotuberculosis*. Il en est de même de la recherche du pouvoir protecteur du sérum.

En conclusion, l'étude sérologique consistera essentiellement, en la mise en évidence d'agglutinines sériques à un taux significatif, égal ou supérieur au 1/160, ou subissant une évolution significative lors de deux examens successifs espacés de 15 jours au moins.

Cette épreuve fera à la fois le diagnostic d'atteinte à *C. pseudotuberculosis* et le diagnostic du type en cause.

CHAPITRE IV

LA RECHERCHE DE L'ALLERGIE

Cette épreuve doit avoir sa place parmi les moyens de diagnostic biologique des affections à *C. pseudotuberculosis*. Certes, les essais infructueux de plusieurs auteurs semblent avoir fait douter de la validité d'une telle méthode. Mais nous pensons que les résultats faussement positifs ou la difficulté de mise en évidence d'une allergie dans des cas authentiques tient plus à la préparation des antigènes utilisés qu'à l'absence d'allergie dans la pseudotuberculose.

L'antigène que nous avons utilisé est préparé selon la technique maintenant classique de préparation de la tularine: émulsion de corps microbiens en eau physiologique laissée à 37° pendant 3 semaines. Le filtrat est dilué et injecté à raison de 0,1 ml par voie intra-dermique. La lecture est faite à la 48^e heure. Une réaction positive se manifeste par une zone érythémateuse et oedémateuse devenant papuleuse et disparaissant en 24 à 48 h sans laisser de traces.

Nos antigènes sont conservés à + 4° et à l'obscurité en ampoules scellées. Dans ces conditions nous n'avons pas constaté de baisse de l'activité de nos préparations, même après plusieurs mois.

Nous avons déjà dit que cet antigène donnait d'excellents résultats expérimentalement. Chez l'homme, il ne

produit pas de fausses réactions et nous a donné satisfaction dans le seul cas de pseudotuberculose humaine que nous ayons rencontré.

L'allergie semble apparaître vers le 5^e jour et persiste fort longtemps, au moins en est-il ainsi dans l'expérimentation animale et il n'y a pas lieu de penser qu'il en est différemment chez l'homme.

Ainsi, avons-nous là un moyen simple et efficace qui pourra venir utilement compléter le faisceau de preuves biologiques indispensables à l'établissement du diagnostic d'affection à Bacille de Malassez et Vignal.

Par suite de la persistance de l'allergie, ce test certain pourra également servir à une enquête épidémiologique et à la recherche des formes latentes possibles dans l'entourage d'un malade.

CONCLUSIONS

En 1883, à la suite de l'inoculation au cobaye d'un nodule sous-cutané prélevé chez un enfant mort de méningite tuberculeuse, MALASSEZ et VIGNAL isolèrent et cultivèrent pour la première fois un coccobacille Gram négatif, mobile, auquel devaient s'attacher leurs noms.

Ce germe, dont des études ultérieures devaient montrer l'étroite parenté avec le bacille de Yersin, fait partie de la famille des *Parvobacteriaceae* et forme le genre *Cillopasteurella pseudotuberculosis rodentium*, de la famille des *Pasteurellae*.

Cinq types sérologiques en sont actuellement connus, identiques du point de vue morphologique, ayant les mêmes caractères biochimiques et le même pouvoir pathogène.

Outre sa virulence, *C. pseudotuberculosis* serait doué d'un pouvoir toxique particulier à certaines souches dont la plupart appartiennent au type III.

Le pouvoir pathogène de ce germe fut considéré longtemps comme presque exclusivement dirigé vers le monde animal. L'affection fut reconnue d'abord chez les rongeurs, puis retrouvée chez les autres classes de vertébrés, y compris les Mammifères.

Quant à l'homme, jusque vers 1954, les rares cas mondiaux concernaient presque exclusivement des formes septicémiques, le plus souvent mortelles, atteignant des adultes. A la suite des travaux de KNAPP, un certain nombre de cas d'adénites mésentériques et quelques syndromes gastroentéritiques furent attribués au bacille de Malassez et Vignal. Il s'agit le plus souvent de formes bénignes, rapi-

dement curables, atteignant presque toujours des enfants ou des adolescents.

L'examen clinique ne peut aboutir qu'à un diagnostic de présomption. La certitude sera apportée par différents tests biologiques.

Tout d'abord, l'isolement du germe à partir des lésions, suivi de son identification rigoureuse et de sa typification est un argument de poids.

Cet isolement peut faire défaut : des réactions indirectes seront alors mises en œuvre. L'examen anatomo-pathologique montrera l'aspect caractéristique mais non spécifique des lésions (ganglions en particulier) : elles consistent en formations nodulaires de cellules réticulaires, secondairement envahies par des polynucléaires et se nécrosant à partir de leur centre.

Parmi les anticorps humoraux, les agglutinines et, accessoirement, les sensibilisatrices, seront recherchées. Le résultat du sérodiagnostic devra toujours être interprété en se rappelant que les agglutinines disparaissent rapidement du sérum du malade et que, d'autre part, il existe des communautés antigéniques entre certains types de *C. pseudotuberculosis*, certains groupes de *Salmonella* et *P. multocida*.

Enfin, une autre épreuve biologique est à la disposition du clinicien : c'est la recherche de l'allergie cutanée. Cet état d'allergie apparaît précocement et persiste longtemps. Il peut être mis en évidence par intradermo-injection d'un antigène spécifique.

C'est par la mise en œuvre simultanée de toutes ces techniques de laboratoire que le diagnostic d'infection à *C. pseudotuberculosis* pourra être porté avec certitude.

Bibliographie

1. ALBRECHT (H.). — Zur Aetiologie der Enteritis follicularis suppurativa.
Wien. klin. Wschr., 1910, **27**, 991-994.
2. ALMEJEW (Ch.). — Zur Frage der Pseudotuberkulose bei Affen.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1959, **66**, 646-649.
3. APOSTOLOPOULOS (G.-B.). — Zur Histologie der Pseudotuberkulose.
Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen, 1896, **2**, 198-210.
4. ARKWRIGHT (J.-A.). — The importance of motility of bacteria in classification and diagnosis, with special reference to « *B. pseudotuberculosis rodentium* ».
Lancet, 1927, **1**, 13-14.
5. ARNULF (G.). — A propos des adénites mésentériques à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Mém. Acad. Chir., 1960, **86**, 181-184.
6. ARNULF (G.). — Adénites mésentériques à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Arch. Mal. Appar. dig., 1960, **49**, 828-833.
7. ARNULF (G.) et BUFFARD (P.). — A propos des iléites terminales non sclérosantes.
Arch. Mal. Appar. dig., 1960, **49**, 579-585.
8. AUBERT (J.-M.). — Contribution à l'étude Anatomopathologique de la Pseudotuberculose des Carnivores et Rongeurs domestiques.
Thèse Vét., Lyon, 1945.
9. AUDRAS (J.). — La pseudotuberculose du Lièvre. Essais d'immunisation.
Thèse Vét., Paris, n° 35, 1934. L. Rodstein ed., 47 p.
10. BACHEMAN (W.). — Zur Diagnostik der Pseudotuberkulose.
Zbl. Bakt I Abt. Orig., 1922, **87**, 171-175.
11. BALTAZARD et coll. — Recommended laboratory methods for the diagnosis of plague.
Bull. Org. mond. Santé, 1956, **14**, 457-509.
12. BARON (H.), MOLLARET (H.) et LABBÉ (G.). — Invagination intestinale et adénites mésentérique. Un cas dû à une adénite à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Soc. Fr. Pédiatrie. Séance du 21 mars 1961.
13. BASSET (J.). — Pseudotuberculose du Lièvre. Le Streptobacille provoque le « signe de Straus ».
Bull. Soc. cent. Méd. vét. (Nlle série), 1907, **25**, 334-339.
14. BAUMANN (R.). — Ein Fall von Pseudotuberkulose bei einer jungen Ziege.
Z. Infekt Kr. Haustiere, 1927, **31**, 141-146.

15. BAYER (G.) et HERRENSCHWAND (F.). — Ueber die durch Bakterien aus der Gruppe des *Bacillus pseudotuberculosis rodentium* hervorgerufene Bindehautentzündung (Perinaudsche Conjunctivitis). *Graefe Arch.*, 1919, **98**, 342-373.
16. BEAUDETTE (F.-R.). — A case of pseudotuberculosis in a black bird. *J. Amer. vet. med. Ass.*, 1940, **97**, 151.
17. BECK (A.). — Die Pseudotuberkulose der Nagetiere und ihre Beziehungen zur Paracholera der Puten, Tauben und Kanarienvögel. *Z. Infekt. Kr. Haustiere*, 1928, **33**, 103-116.
18. BECK (A.) et HUCK (W.). — Enzootische Erkrankungen von Truthühnern und Kanarienvögeln durch Bakterien aus der Gruppe des hämorrhagischen Septikämie (Paracholera). *Zbl. Bak. I. Abt. Orig.*, 1925, **95**, 330-339.
19. BECKER (B.). — Beitrag zum klinischen Bild der mesenterialen « abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis Masshoff ». *Chirurg.*, 1954, **65**, 423-436.
20. BEER (K.). — Seltene mikrobiologische Fälle der Humanmedizin (Pseudotuberkulose. Aspergillose). *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.*, 1960, **23**, 716-721.
21. BEERENS (H.). — Un nouveau cas de Pseudotuberculose humaine confirmée par l'isolement de la souche d'adénopathies mésentériques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1960, **98**, 613-614.
22. BENITO (M.) et BORREL (A.). — Pseudotuberculose à « *Cillopasteurella* » chez le chinchilla. *Bull. Acad. vet. Fr.*, 1957, **30**, 363-369.
23. BERG (Helga) et HECKER (Ch.). — Perforiertes mit *Pasteurella pseudotuberculosis* infiziertes Enterokystom. *Zbl. Chir.*, 1956, **81**, 2483-2488.
24. BERGER (K.). — Chemotherapieversuche an *Pasteurella pseudotuberculosis*, dem Erreger der menschlichen und tierischen Pseudotuberkulose. *Thèse* Tübingen, 1957, 53 p. (dactylogr.).
25. BERGEY (D.-H.). — Bergey's manual of determinative bacteriology. 6th ed by R.S. Breed E.G.D. Murray, A. Parker Hitchens. *Baltimore*, Williams et Wilkins, 1948, 1529 p.
26. BERLIN (A.) et BORZENKOV (A.). — Rhamnose positive variants of *B. pestis* and the differential diagnostic value of a rhamnose medium. *Rev. Microbiol.*, 1938, **17**, 238-246.
27. BERTON et MOLLARET (H.). — Un nouveau cas d'adénopathie iléo-mésentérique à *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Mem. Acad. Chir.*, 1960, **86**, 173-174.
28. BEZSONOVA (A.). — The hungry acid Agar as a differentiating medium for *B. pestis* and *B. pseudotuberculosis rodentium* Pfeiffer. *Rev. Microbiol. (Saratov)*, 1929, **8**, 264.
29. BEZSONOVA (A.). — Peptonwasser mit Rhamnose als Differenzierungsnährboden für *B. pestis* und *B. pseudotuberculosis rod. Pfeifferi*. *Zbl. Bakt. I Abt. Orig.*, 1930, **119**, 32.
30. BEZSONOVA (A.). — Differentiation between *Bacillus pestis* and *B. pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer) by means of plague bacteriophage. *Rev. Microbiol. (Saratov)*, 1940, **17**, 228-230.
31. BEZSONOVA (A.) et KONOVALOVA (S.). — Sur la valeur du milieu glycériciné dans le diagnostic différentiel de *B. pestis* et *B. pseudotuberculosis rodentium* Pfeiffer. *C. R. 1^{er} Congrès antipesteux de l'U.R.S.S.*, p. 482, Saratov, 1928.

32. BEZSONOVA (A.) et LENSKAIA (G.). — Material on dissociation of *Bacillus pseudotuberculosis* rodentium (Pfeiffer) and of *Bacillus pestis*. *Rev. Microbiol.* (Saratov), 1931, **10**, 221-239.
33. BEZSONOVA (A.), LENSKAIA (G.), MOLODTSOVA (P.) et MOSSOLOVA (O.). Quelques cas de transmutation spontanée du « *B. pestis* » en « *B. pseudotuberculosis* rodentium Pfeifferi ». *Rev. Microbiol.* (Saratov), 1936, **15**, 151-162.
Bull. Off. int. Hyg. publ., 1937, **29**, 2106-2125.
34. BEZSONOVA (A.), EGOROV (A.), KOZLOVSKAYA (A.) et MELNIKOVA (Z.). — Differentiation of *Bacillus pestis* and *Bacillus pseudotuberculosis* rodentium by culture of small, gradually decreasing quantities of bacterial bodies on peptoneless agar. *Rev. Microbiol.* (Saratov), 1940, **19**, 210-220.
35. BHAGAVAN (N.-V.), CHEN (T.-H.) et MEYER (K.-F.). — Further Studies of Antigenic Structure of *Pasteurella pestis* in Gels. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.-Y.), 1956, **91**, 353-356.
36. BHATNAGAR (S.-S.). — Bacteriological studies on « *P. pestis* » and « *P. pseudotuberculosis* ».
II - The serology of « *P. pestis* » and « *P. pseudotuberculosis* ». *Indian J. med. Res.*, 1940, **28**, 1-42.
37. BISHOP (L.-M.). — Study of an outbreak of pseudotuberculosis in Guinea-pigs (cavies) due to *B. pseudotuberculosis* rodentium. *Cornell. vet.*, 1932, **22**, 1.
38. BLANC (G.) et BALTAZARD (M.). — Contribution à l'étude du comportement de microbes pathogènes chez la puce du rat « *Xenopsylla cheopis* ».
II. Le bacille de la pseudotuberculose des rongeurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 811-812.
39. BLASI (D. de). — Studio di un batterio isolato da cavie infette di pseudotuberculosis spontanea. *Ann. Igiene sper.*, 1908, **18**, 611-646.
40. BLAXLAND (J.-D.). — *Pasteurella pseudotuberculosis* infection in Turkeys. *Veter. Rec.*, 1947, **59**, 317.
41. BOKALO (A.), WEDISCHTSCHEW (S.), SABINI (A.), JEGOROW (A.) et GRIKUROV (W.). — Ueber Symbiose des *B. pestis* und des *B. pseudotuberculosis* rod. Pfeifferi mit Sarzinen. *Zbl. Bakt. I Abt. Orig.*, 1932, **125**, 32-37.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1931, **10**, 241-247.
42. BONCINELLI (U.) et ARADAS (A.). — Sui rapporti tra *P. pestis* e *B. pseudotuberculosis* rodentium.
1° Valore di alcuni mezzi culturali di differenziazione; saggi di agglutinazione aspecifica su stipiti normali e dissociati. *Boll. Ist. sieroter. milan.*, 1933, **12**, 346-362.
43. BONGERT (R.). — *Corynebacterium pseudotuberculosis* murium, ein neuer pathogener *Bacillus* für Mäuse, Beitrag zur Pseudotuberculose der Nagethiere. *Z. Hyg. Infektr.*, 1901, **37**, 449-475.
44. BONNET (P.-M.), DESGOUTTE (J.-L.), THOMAS-TREVoux (Ch.), FEROLDI, CORNET (A.) et MOLLARET (H.). — Pasteurellose humaine à *Pasteurella pseudotuberculosis*. A propos d'une adénopathie mésentérique pseudotumorale. *Arch. Mal. appar. dig.*, 1961, **50**, 556-560.
45. BOQUET (A.) et DUJARDIN-BEAUMETZ (Ed.). — Sur les relations entre le bacille de la peste et le bacille de la pseudotuberculose des rongeurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, 625-627.

46. BOQUET (A.), NINNI (C.) et BRETEY (J.). — Sur la résistance des cobayes tuberculeux à l'infection charbonneuse.
C. R. Soc. Biol., 1934, **117**, 311-314.
47. BOQUET (P.). — Sur la mobilité du coccobacille de la pseudotuberculose des rongeurs cultivé à 18-20°.
C. R. Soc. Biol., 1936, **121**, 931-932.
48. BOQUET (P.). — Sur la vaccination du cobaye contre la pseudotuberculose des rongeurs par des coccobacilles de virulence atténuée.
C. R. Soc. Biol., 1936, **122**, 21-24.
49. BOQUET (P.). — Sur la dissociation en variantes R et S du coccobacille de la pseudotuberculose des rongeurs.
C. R. Soc. Biol., 1936, **122**, 868-871.
50. BOQUET (P.). — Sur la toxicité des cultures de coccobacilles de Malassez et Vignal à l'égard des cobayes neufs, des cobayes pseudo-tuberculeux et des cobayes tuberculeux.
C. R. Soc. Biol., 1937, **124**, 1273-1276.
51. BOQUET (P.). — Recherches expérimentales sur la Pseudotuberculose des Rongeurs.
Ann. Inst. Pasteur, 1937, **59**, 341-381.
52. BOQUET (P.). — Sur la sensibilité allergique des animaux pseudotuberculeux.
C. R. Soc. Biol., 1937, **125**, 411-412.
53. BOQUET (P.) et SCHAEFFER (W.). — Sur la résistance des cobayes pseudotuberculeux à l'infection charbonneuse.
C. R. Soc. Biol., 1937, **124**, 601-602.
54. BORDET (P.). — Contribution à l'étude de l'allergie.
Ann. Inst. Pasteur, 1936, **56**, 325-352.
55. BOYÉ. — Les résultats des vaccinations antipesteuses dans les colonies françaises.
Bull. Off. int. Hyg. publ., 1932, **24**, 1610-1622; 1933, **25**, 1933-1942.
56. BRANCH (A.). — Spontaneous infections of guinea-pigs; pneumococcus. Friedländer bacillus and pseudotuberculosis.
J. infect. Dis., 1927, **40**, 553-558.
57. BRANDSTETTER (S.). — Pathologisch-anatomische und histologische Untersuchungen über Tularämie und Pseudotuberkulose (Rodentiose) beim Meerschweinchen.
Z. Infekt. Kr. Haustiere, 1939, **54**, 238-254.
58. BRAUN (O.-H.). — Zur Lymphadenitis mesenterialis (Masshoff).
Wien. Klin. Wschr., 1960, **72**, 478-480.
59. BRAUN (O.-H.) et MÜLLER (K.). — Ueber den Nachweis von Agglutininen gegen *Pasteurella pseudotuberculosis* bei Kindern.
Z. Kinderheilk., 1957, **80**, 7-12.
60. BRENNER (H.). — Zur Klinik der ileocaecalen Pseudotuberkulose.
Wien. Klin. Wschr., 1960, **72**, 480-482.
61. BRIGHAM (G.-D.) et RETTGER (C.-F.). — A systematic study of the *Pasteurella* genus and certain closely related organisms.
J. infect. Dis., 1935, **56**, 225-237.
62. BRYGOO (E.-R.) et COURDURIER (J.). — Action in vitro des Antibiotiques sur 101 souches malgaches de *Pasteurella pestis*.
Ann. Inst. Pasteur, 1955, **89**, 118-121.
63. BRYGOO (E.-R.) et COURDURIER (J.). — Comportement des souches malgaches de « *P. pestis* » à l'égard du rhamnose.
Ann. Inst. Pasteur, 1955, **89**, 688-692.
64. BRYNER. — Ein Beitrag zur Pseudotuberkulose der Vögel.
Thèse Zurich, 1906, Orell Füssli, 55 p.

65. BURIANEK (J.), MALKOVA (J.) et TION (F.). — Pripad sepse pusobene Pasteurellose pseudotuberculosis.
Cas. Lék. cès., 1949, **88**, 775-777.
66. BURROWS (T.-W.) and BACON (G.-A.). — V and W antigens in strains of *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Brit. J. Exp. path., 1960, **61**, 38-44.
67. BYLOFF (K.). — Ueber eine pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1906, **41**, 707-712, 789-795; **42**, 5-13.
68. CAGNETTO (J.). — Sur une variété de tuberculose zoogléique et de ses rapports avec la pseudo-morve.
Ann. Inst. Pasteur, 1905, **19**, 449-476.
69. CASTELLANI (A.). — Sur une méthode de différenciation entre *B. pestis* (*Pasteurella pestis*) et *B. pseudotuberculosis rodentium* (*Pasteurella pseudotuberculosis rodentium*).
Bull. Off. int. Hyg. publ., 1938, **30**, 2750.
70. CASTELLANI (A.). — Brief note on a culture medium used in the differentiation between *B. pestis* (*Pasteurella pestis*) and *B. pseudotuberculosis rodentium* (*Pasteurella pseudotuberculosis rodentium*).
J. trop. Med. Hyg., 1939, **42**, 158.
71. CAVANAUGH et QUAN. — Rapid identification of *Pasteurella pestis* using specific bacteriophage lyophilized on strips of filter paper. Preliminary report.
Amer. J. clin. Path., 1953, **23**, 619-620.
72. CECCARELLI (A.). — Ricerche sperimentali su di un ceppo di *Pasteurella pseudotuberculosis* isolato dal piccione.
Riv. Biol., 1950, **42**, 321-338.
73. CHANTEMESSE (A.). — La tuberculose zoogléique.
Ann. Inst. Pasteur, 1887, **1**, 97-108.
74. CHAPMAN (M.-P.). — « *Pseudotuberculosis rodentium* » in chinchilla. A field case.
N. Amer. Vet., 1948, **29**, 493.
75. CHAPPUIS (Ch.). — La pseudotuberculose du chat par le coccobacille de Malassez et Vignal.
Thèse méd. vet., Lyon, 1943.
76. CHARRIN (A.). — Une appendicite de l'animal.
C. R. Soc. Biol., 1897, **49**, 209-210.
77. CHARRIN et ROGER. — Première note sur une pseudotuberculose bacillaire.
C. R. Soc. Biol., 1888, **40**, 272-275.
78. CHARRIN et ROGER (G.-H.). — Sur une pseudotuberculose bacillaire.
C. R. Acad. Sc. Paris, 1888, **106**, 868-871.
79. CHEN (T.-H.). — The behaviour of *Pasteurella pestis* in glycerin and rhamnose mediums.
J. infect. Dis., 1949, **85**, 97-100.
80. CHEN (T.-H.) et MEYER (K.-F.). — Studies on immunization against plague.
X - Specific precipitation of *Pasteurella pestis* antigens and antibodies in gels.
J. Immunol., 1955, **74**, 501-507.
81. CHRISTENSEN (N.-P.-C.). — Pseudotuberkulose hos fugle foraarsaget af *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* - (Kgl. Vet. og Landb. Aarskuft, 1927, p. 50).
Zbl. Bakt. I. Abt. Ref., 1927, **87**, 186-187.
82. CHRISTIANSEN (W.). — Abscedierende Lymphadenitis mesenterialis.
Zbl. Bakt. I. Abt. Ref., 1957, **165**, 591.

83. CLAPHAM (P.-A.). — Pseudotuberculose among Stock-Doves in Hampshire.
Nature (Lond.), 1953, **172**, 353.
84. CLAUSSEN (L.). — Ueber Bakteriämie durch das Bacterium pseudotuberculosis rodentium bei der Biber-ratte.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1934, **42**, 243.
85. CLAUSSEN (L.). — Rodentiose (pseudotuberculose) bei Marderhunden.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1938, **46**, 262-263.
86. COCU (J.), TRUCHE (C.) et BAUCHE (J.). — Un cas de pseudotuberculose chez le chat.
Bull. Acad. vet. Fr., 1931, **4**, 244-250.
87. COLAS-BELCOUR (J.). — Valeur du milieu glycérimé dans le diagnostic différentiel des cultures des bacilles de la peste et de la pseudotuberculose des rongeurs.
C. R. Soc. Biol., 1926, **94**, 238-240.
88. COLLET (P.) et COHENDET. — Pseudotuberculose chez la laie.
Bull. Soc. vet. Lyon, 1951, 1-14.
89. COLLET (P.), GENET, RENAULT (L.) et VALENTIN (F.). — Pseudotuberculose hépatique à bacille de Malassez et Vignal chez le chien.
Bull. Soc. vet. Lyon, 1955, **57**, 205-227.
90. COMMUNAL (R.). — La pseudotuberculose du chat à bacille de Malassez et Vignal.
Thèse Paris (Veter.), 1945, Foulon, édit.
91. COOK (R.). — A method of demonstrating Pasteurella pseudotuberculosis in smears from animal lesions.
J. Path. Bact., 1952, **64**, 228-229.
92. COSTA (G.-A.). — « Contribuição ao Diagnostico da Peste nos Ratos ». Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, 1947.
93. COURMONT (J.). — Sur une nouvelle tuberculose bacillaire, d'origine bovine.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 1889, **109**, 160-162.
94. COURMONT (P.). — Sur une forme nouvelle de Tuberculose streptobacillaire d'origine humaine.
Arch. Med. exp., 1890, **10**, 42-74.
95. CRUMPTON (M.-J.) et DAVIES (D.-A.-L.). — Antigenic analysis of Pasteurella pestis by diffusion of antigens and antibodies in agar.
Proc. roy. Soc. B., 1956, **145**, 109-134.
96. CRUMPTON (M.-J.) et DAVIES (D.-A.-L.). — A protein antigen associated with Smooth colony forms of some species of Pasteurella.
Nature (Lond.), 1957, **180**, 863-864.
97. CRUMPTON (M.-J.), DAVIES (D.-A.-L.) et HUTCHISON (A.-M.). — The serological specificities of Pasteurella pseudotuberculosis. Somatic antigens.
J. gen. Microbiol., 1958, **18**, 129-139.
98. DANIELS (J.-J.-H.-M.) et DANIELS-BOSMAN (M.-S.-M.). — Lymphadenitis mesenterialis, veroorzaakt door Pasteurella pseudotuberculosis, verlopend onder het beeld van acute appendicitis.
Med. T. Geneesk., 1960, **104**, 922-926.
99. DAVIES (D.-A.-L.). — A specific polysaccharide of Pasteurella pestis.
Biochem. J., 1956, **63**, 105-116.
100. DAVIES (D.-A.-L.). — The smooth and rough somatic Antigens of Pasteurella pseudotuberculosis.
J. gen. Microbiol., 1958, **18**, 118-128.
101. DECOUZE (J.). — Le bacille pseudotuberculeux de Malassez et Vignal.
Thèse med. Alger, n° 42, 1934, 100 p. (imprimée),

102. DELBANCO (E.). — Ueber die Pseudotuberkulose der Nagethiere.
Beitr. path. Anat., 1896, **20**, 477-512.
103. DEMENDONCA, MACHADO (A.) et PELOURO (J.). — Pseudotuberculose dos roedores.
Repos. Lab. Pat. vet. Lisboa, 1943, **5**, 175.
1014. DESGOUTTES (J.-L.), BONNET (P.-M.) et THOMAS-TREVoux (Ch.). — Adénopathie mésentérique aiguë à *Pasteurella pseudotuberculosis*. A propos d'un cas.
Soc. chir. Lyon, déc. 1960 (Communication).
105. DESJACQUES (P.) et FONLUPT (L.). — Un nouveau cas d'adénite mésentérique aiguë à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 561-562.
106. DESSY (G.). — La pseudotuberculose.
Boll. Ist. sieroter. milan., 1925, **4**, 123-132.
107. DESSY (G.). — Ricerche su un bacillo della pseudotuberculosis.
Boll. Ist. sieroter. milan., 1925, **4**, 133-156.
108. DESTOMBES (P.) et MOLLARET (H.). — L'adénite mésentérique à *Pasteurella pseudotuberculosis* (Bacille de Malassez et Vignal). III - Etude anatomo-pathologique.
Presse méd., 1960, **68**, 1485-1488.
109. DEVIGNAT (R.). — Comportement biologique et biochimique de *P. pestis* et de *P. pseudotuberculosis*.
Bull. Org. mond. Santé, 1954, **10**, 463-494.
110. DEVIGNAT (R.) et BOIVIN (A.). — Deux milieux complexes pour la différenciation des trois variétés de *Pasteurella pestis*, et de *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Bull. Soc. Path. exot., 1953, **46**, 627-631.
111. DEYL (J.). — Experimentelle Untersuchungen mit Pseudotuberkulose besonders am Auge.
Acad. Sciences de l'Empereur François-Joseph, Prague, 1894.
112. DICKINSON (A.). — Travaux de la Commission des Antibiotiques du Centre National de Coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation.
A paraître dans *Ann. Nutr. (Paris)*.
Cité par Mollaret H. (319).
113. DOBIJOWA (I.) et DZIEKONSKI (J.). — A case of pseudotuberculosis in a sheep.
Med. weteryn., 1950, **6**, 14.
114. DOBIJOWA (I.) et DZIEKONSKI (J.). — An outbreak of pseudotuberculosis rodentium in guinea pigs at a laboratory.
Med. weteryn., 1951, **7**, 735-736.
115. DOLFEN. — Ueber eine pseudotuberkulöse seuchenhafte Erkrankung bei Tauben.
Thèse, Hanovre, 1917.
116. DOR (L.). — De la tuberculose streptobacillaire du lapin et du cobaye.
C. R. Soc. Biol., 1888, **40**, 449-451.
117. DOR (L.). — Pseudotuberculose bacillaire.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 1888, **106**, 1027-1029.
118. DORSSEN (C.-A. van). — Pseudotuberculosis bij duiven.
T. Diergeneesk., 1951, **76**, 249-277.
119. DORSSEN (C.-A. van). — Orienterende proeven over therapie en vaccinatie bij pseudotuberculosis van Knaagdieren.
T. Diergeneesk., 1952, **77**, 235.
120. DORSSEN (C.-A. van). — Enting van *caviae* tegen pseudotuberculosis met levende en dode entstof.
T. Diergeneesk., 1955, **80**, 718-722.

121. DU CAZAL et VAILLARD. — Sur une maladie parasitaire de l'homme transmissible au lapin.
Ann. Inst. Pasteur, 1891, **5**, 353-361.
122. DUJARDIN-BEAUMETZ (Ed.). — La pseudotuberculose chez l'homme.
Rev. Path. comp., 1938, **38**, 884-893.
123. DUJARDIN-BEAUMETZ (Ed.), BALLET (B.) et CEBRON (J.). — Pseudotuberculose chez l'homme.
Presse méd., 1938, **46**, 43-45.
124. DUMAS (J.). — Bactériologie Médicale.
Coll. Médico-chir. à révision annuelle, Flammarion Edit.
125. DURON (R.). — La lymphadénite mésentérique aiguë chez l'enfant. Rôle de *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Thèse Méd. Paris, 1959, 45 p. (17 réf.), multigraphiée.
126. EBERTH (C.-J.). — Zwei Mykosen des Meerschweinchens.
Virchows Arc. path. Anat., 1885, **100**, 15-27.
127. EBERTH (C.-J.). — Der Bacillus der Pseudotuberkulose des Kaninchens.
Virchows Arc. path. Anat., 1886, **103**, 488-497.
128. EBERTH (C.-J.) et PREISZ (H.). — Menschliche und tierische Pseudotuberkulose.
Ergebn. allg. Path. path. Anat., 1896, **1**, 732.
129. ECHENIQUE (L.) et SOSA de CARUSO (N.). — Pseudotuberculosis a « *Pasteurella pseudotuberculosis* ».
An. Fac. Vet. Uruguay, 1959, **8**, 55-66.
130. EHRLICH. — Ueber Hühnertyphus und einige Fälle von Hühner paratyphus.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1925, **33**, 627-633.
131. EIELAND (E.). — Infeksjon hos rev. med. *Pasteurella* (« *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* »).
Norsk. V et T, 1947, **59**, 1.
132. ENGBERG (E.). — Mutation to rhamnose utilization in *Pasteurella pestis*.
J. Bact., 1957, **73**, 641-648.
133. FABIANI (G.). — Nouveaux éléments de différenciation entre le bacille de la peste et le bacille de la pseudotuberculose des rongeurs.
C. R. Soc. Biol., 1933, **113**, 1198-1200.
134. FADDEVA (T.-D.). — Serologic interrelationships between various strains of plague bacilli and pseudotuberculosis bacteria.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1940, **18**, 44-79.
135. FARBSTAIN (M.-E.). — Die lymphadenitis mesenterialis Der heutige Stand der Lehre.
Thèse Med. Bâle, 1955.
136. FAUCONNIER (J.). — La décomposition de l'urée en milieu synthétique de FERGUSON par *Past. pseudotuberculosis*. Réaction nouvelle de différenciation des agents étiologiques de la peste et de la pseudotuberculose.
Ann. Inst. Pasteur, 1950, **79**, 104-105.
137. FAVORISOVA (B.-I.). — Mobilité de *Pasteurella pseudotuberculosis rodentium*.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1938, **16**, 65-76.
138. FAVRE, FRANCK de PREAUMONT, MOLLARET (H.) et ESPINASSOUZE. — A propos de deux observations d'adénite mésentérique aiguë à bacille pseudotuberculosis.
Mém. Acad. Chir., 1960, **86**, 291-297.
139. FISCHER (W.). — Beitrag zur Infektion mit *Pasteurella pseudotuberculosis* beim Menschen.
Med. Mschr., 1958, **33-34**, 1264-1266.

140. FLAMM (H.) et KOVAC (W.). — Die Pathogenese der pseudotuberkulösen Lymphadenitis ileocaecalis.
Schweiz. Z. Path. Bakt., 1958, **21**, 1127-1136.
141. FRAENKEL (E.). — Ueber Pseudotuberkulose des Menschen.
Z. Hyg. Infektkr., 1924, **101**, 406-423.
142. GALAVIELLE. — Un cas de pseudotuberculose d'origine féline.
C. R. Soc. Biol., 1898, **50**, 492-494.
143. GALAVIELLE. — Deuxième note sur un bacille tuberculigène d'origine féline: orchite aiguë expérimentale déterminée par ce bacille.
C. R. Soc. Biol., 1898, **50**, 1005-1006.
144. GALAEZZI (C.). — Congiuntivite di Parinaud da bacillo « pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer » (Studio clinico-istologico-batteriológico).
Boll. Oculist., 1934, **13**, 64-110.
145. GALLI-VALERIO (B.). — Contribution à l'étude des caractères morphologiques et des cultures de *Bacterium pestis* et des rapports de ce bacille avec *Bacterium pseudotuberculosis rodentium*.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1903, **33**, 321-330.
146. GATE (J.) et BILLA (M.). — A propos d'une épizootie à manifestations pseudotuberculeuses.
C. R. Soc. Biol., 1928, **99**, 812-814.
Presse Méd., 1928, **36**, 1001.
147. GIBEL (W.). — Abszedierende retikulozytäre Lymphadenitis mesenterialis (Maschoff) bei einem Erwachsenen unter dem Bilde eines malignen Tumors der Zökalwand.
Zbl. Chir., 1961, **86**, 779-782.
148. GIFFORD (S.-R.) et LAZAR (N.-K.). — Inclusion bodies in artificially induced conjunctivitis.
Arch. Ophthalm., 1930, **4**, 468-475.
149. GIRARD (G.). — La réaction des nitrites pour la différenciation du bacille de la peste et du bacille de la pseudotuberculose.
C. R. Soc. Biol., 1940, **133**, 244-246.
150. GIRARD (G.). — Absence d'antigène glucido-lipidique chez le bacille de la peste et le bacille de la pseudotuberculose des rongeurs.
C. R. Soc. Biol., 1941, **135**, 1577-1579.
151. GIRARD (G.). — Sur quelques nouveaux caractères différenciant les bacilles de la Peste et de la Pseudotuberculose des Pasteurella.
Ann. Inst. Pasteur, 1942, **68**, 476-478.
152. GIRARD (G.). — Sensibilité des bacilles pesteux et pseudotuberculeux d'une part, des germes du groupe coli-dysentérique d'autre part, aux bactériophages homologues.
Ann. Inst. Pasteur, 1943, **69**, 52-54.
153. GIRARD (G.). — Caractères des cultures secondaires obtenues par l'action du bactériophage sur le bacille de la peste. A propos des mutations du bacille pesteux en bacille pseudotuberculeux.
Ann. Inst. Pasteur, 1947, **73**, 642-649.
154. GIRARD (G.). — La toxine de *Pasteurella pseudotuberculosis*. Ses analogies avec la toxine de *Past. pestis*.
Ann. Inst. Pasteur, 1950, **79**, 33-43.
155. GIRARD (G.). — Méthodes permettant de différencier *P. pestis* et *P. pseudotuberculosis*.
Bull. Org. mond. Santé, 1953, **9**, 645-653.
156. GIRARD (G.). — Données récentes sur les infections à bacille de Malassez et Vignal (*P. pseudotuberculosis*) en pathologie vétérinaire et humaine.
Bull. Acad. vet. Fr., 1954, **27**, 497-502.

157. GIRARD (G.). — Relations éventuelles entre certaines adénites mésentériques aiguës et la pseudotuberculose à *Pasteurella pseudotuberculosis* (Bacille de Malassez et Vignal). *Presse méd.*, 1954, **62**, 1176-1177.
158. GIRARD (G.). — Les adénopathies mésentériques aiguës à *Pasteurella pseudotuberculosis* (Bacille de Malassez et Vignal). *Maladie d'actualité. Rev. Med. Hyg. d'Outre-Mer*, 1960, **32**, 50-57.
159. GIRARD (G.) et CHEVALLIER (A.). — Classification sérologique de 56 souches de *P. pseudotuberculosis* dont 52 isolés en France. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, **88**, 227-229.
160. GIRARD (G.) et CHEVALLIER (A.). — Comportement de *Pasteurella pestis* à l'égard du rhamnose. A propos de la communication de E.-R. Brygoo et J. Courdurier. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, **91**, 263-267.
161. GIRARD (G.), LEGER (H.), PAULHET (J.) et DUFFAU (A.). — Premier cas autochtone d'adénopathie mésentérique aiguë à *Pasteurella pseudotuberculosis* confirmé par la sérologie. *Presse méd.*, 1959, **67**, 249-250.
162. GLASSER (K.). — Untersuchungen über bazilläre pseudotuberkulose Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Pseudotuberculosis ovis. *Arch. wiss. prakt. Tierheilk.*, 1909, **35**, 582-613.
163. GOIDIN et MOLLARET (H.). — A propos des adénites mésentériques à « *Pasteurella pseudotuberculosis* ». *Mém. Acad. Chir.*, 1960, **86**, 199.
164. GOLOVIN (A.). — Seuchenhaftes Auftreten der Pseudotuberkulose bei Maulwürfen. *Rev. Microbiol. (Saratov)*, 1930, **9**, 377.
165. GORE (S.-N.). — Proteins reactions of bacteria. *Indian med. Gaz.*, 1930, **65**, 261.
166. GORET (P.), JOUBERT (L.) et PILET (Ch.). — Recherches expérimentales sur la pseudotuberculose. - I. Infection du cobaye. Rôle de l'allergie. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 1866-1868.
167. GORET (P.), JOUBERT (L.) et PILET (Ch.). — Recherches expérimentales sur la pseudotuberculose. - II. Pseudotuberculose du Chat. Diagnostic allergique expérimental. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 2062-2064.
168. GORET (P.), JOUBERT (L.) et PILET (Ch.). — Recherches expérimentales sur la Pseudotuberculose. - III. Infection expérimentale du Chat. Rôle de l'allergie. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 2116-2119.
169. GORET (P.), COLLET (P.), JOUBERT (L.) et PILET (Ch.). — Diagnostic expérimental et pathogénie de la pseudotuberculose du Chat. *Bull. Soc. vét. Lyon*, 1955, **57**, 205-227.
170. GOUGET (A.). — Pseudotuberculose. Localisation élective sur l'appendice. *C. R. Soc. Biol.*, 1897, **49**, 349-351.
171. GOYON (M.). — A propos de quelques cas de pseudotuberculose du lièvre dans la Sarthe. Etude bactériologique et sérologique de 10 souches de *Cillopasteurella pseudotuberculosis*. *Rec. Med. vét.*, 1956, **132**, 539.
172. GRABER (H.). — Der appendicitische Symptomenkomplex als Folge einer enteralen Infektion mit *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Klin. Wschr.*, 1956, **34**, 503.

173. GRABER (H.). — Der appendicitische Symptomenkomplex als Folge einer enteralen Infektion mit *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Chirurg., 1956, **27**, 401-403.
174. GRABER (H.) et KNAPP (W.). — Die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis mesenterialis (Masshoff) als Bestandteil eines enteralen Primärkomplexes und Folge einer Infektion mit *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Frankfurt. Z. Path., 1955, **66**, 399-415.
175. GRANCHER et LEDOUX-LEBARD. — Recherches sur la Tuberculose zoogléique.
Arch. Méd. exp., 1889, **1**, 203-228.
176. GRANCHER (J.) et LEDOUX-LEBARD. — La tuberculose zoogléique.
Arch. Méd. exp., 1890, **2**, 589-600.
177. GRANCINI (E.). — Sindrome oculo-glandulaire (congiuntivite di Parinaud) data dal « *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer) ». *Boll. Oculist.*, 1939, **18**, 133-163.
178. GUNNISON (J.-B.). — The effect of temperature on lysis by bacteriophage of « *Pasteurella pseudotuberculosis* » and « *Pasteurella pestis* ». *Bact. Proceed.*, 1950, 47.
179. GUNNISON (J.-B.) et LAZARUS (A.-S.). — Alteration of *Pasteurella pestis* bacteriophage following successive transfer on *Pasteurella pseudotuberculosis* and on *Shigellae*. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1948, **69**, 294-296.
180. GUNNISON (J.-B.), LARSON (A.) et LAZARUS (A.-S.). — Rapid differentiation between *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis* by action of bacteriophage. *J. infect. Dis.*, 1951, **88**, 254-255.
181. GUNNISON (J.-B.), SHEVKY (M.-C.), ZION (V.-K.) et ABBOTT (M.-J.). — Lysis of *Pasteurella pseudotuberculosis* by bacteriophage. *J. infect. Dis.*, 1951, **88**, 187-193.
182. HAAS (V.-H.). — A study of *Pseudotuberculosis rodentium* recovered from a rat. *Public. Hlth Rep. (Wash)*, 1938, **53**, 1033-1038.
183. HAENSELT (V.). — Zur Kenntnis der abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis (Masshoff) histologische und serologische Vergleichsuntersuchungen. *Aerztl. Wschr.*, 1957, **12**, 509-515.
184. HAGAN (W.-A.) et BRUNER (D.-W.). — The infectious diseases of Domestic Animals with special reference to etiology, diagnosis and biologic Therapie. 2^e éd., 920 p., Comstock, 1951.
185. HAIM (A.) et KEMAL. — Studien über Pseudotuberkulose bazillen (*B. pseudotuberculosis rodentium*) die aus Krankheitsherden des Menschen gezüchtet wurden. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 1928, **68**, 128-133.
186. HANNOUN (Cl.), MOLLARET (H.) et THIAUCOURT (P.). — Le rôle des adénovirus dans l'étiologie de l'adénite mésentérique. *Presse méd.*, 1961, **69**, 671-674.
187. HARISJADES (S.-S.). — Enveloppes à morphologie identique à celle d'une capsule chez certaines bactéries non encapsulées. *Rev. Immunol. (Paris)*, 1952, **16**, 378-383.
188. HARISJADES (S.-S.). — The action in vitro of some antibiotics on *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Acta med. iugoslav.*, 1953, **7**, 34-36.

189. HARISIJADES (S.-S.). — Examination of the action of streptomycin on *Pasteurella pseudotuberculosis* in embryonated hen's eggs.
Acta med. iugoslav., 1953, **7**, 37-39.
190. HARISIJADES (S.-S.). — Hemoliticka aktivnost *Pasteurelleae pseudotuberculosis*.
Glas srpske akad. nauka. odelj. med., 1953, **211**, 239-247.
191. HARVEY (M.). — Bacteriophage with special reference to plague and cholera.
Trop. dis. Bull., 1933, **30**, 331 et 411.
192. HASSIG (A.), KARRER (J.) et PUSTERLA (F.). — Ueber Pseudotuberkulose beim Menschen.
Schweiz. med. Wschr., 1949, **79**, 971-973.
193. HAUPT (H.). — Ein Beitrag zur kulturen Unterscheidung des Pfeifferschen Pseudotuberkulose Bazillus von ähnlichen vogelpathogenen Bakterienarten (*Bact. avicidum* und *Bact. gallinarum*).
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1928, **109**, 1-8.
194. HAUPT (H.). — Bacterium *pfaffi* Hadley 1918 = *Bacillus pseudotuberculosis* Eisenberg 1891.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1934, **132**, 349.
195. HAYEM et LESAGE. — Pseudotuberculose bacillaire chez l'homme. - « Entérite infectieuse - Caséification de la capsule rénale - Maladie d'Addison ».
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1891, **8**, 378-384.
196. HAYEM et LESAGE. — Pseudotuberculose bacillaire chez l'homme.
Sem. méd., 1891, 285.
197. HECKER (W.-C.). — Zur *Pasteurella pseudotuberculosis*-Erkrankung (Rodentiose).
Arch. Kinderheilk., 1957, **156**, 151-163 (60 ref.).
198. HELLUY (J.-R.), De LAVERGNE (E.), BURDIN (J.-C.), SCHMITT (J.) et PERCEBOIS (G.). — Mise en évidence de l'allergie dans la pseudotuberculose expérimentale du Lapin par un nouvel antigène.
C. R. Soc. Biol., 1960, **154**, 1259-1261.
199. HELLUY (J.-R.), de LAVERGNE (E.), BURDIN (J.-C.), SCHMITT (J.) et PERCEBOIS (G.). — L'allergie cutanée dans la pseudotuberculose expérimentale du lapin.
Ann. Inst. Pasteur, 1960, **99**, 891-896.
200. HENLÉ (A.). — Pseudotuberculose bei neugeborenen Zwillingen.
Arb. a. d. path. Inst. in Göttingen. Berl., 1893, 143-146.
201. HERMS. — Ueber die Pseudotuberculose bei der Katze.
Tierärztl. Umsch., 1936, **42**, 324.
202. HERRENSCHWAND (F. v.). — Die Parinaudsche Konjunctivitis und ihre Beziehungen zur Tuberkulose und zur Pseudotuberculose.
Med. Klin. (Extrapul. Tub. Supp. N° 10), 1926, **1**, 16-24.
203. HERRMANN (W.). — Fortschritte der Serologie bakterieller Infektion.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1957, **170**, 33-56.
204. HERTEL (E.). — Lymphadenitis mesenterialis.
Bruns' Beitr. Klin. Chir., 1937, **166**, 231-262.
205. HEUSSER (H.). — Die Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen.
Brun's Beitr. Klin. Chir., 1923, **130**, 85-98.
206. HEUSSER (H.). — Zur Chirurgie der Mesenterialen Lymphdrüsen.
Schweiz. Med. Wschr., 1933, **38**, 952-954.
207. HIMMELFARB (J.-K.). — Zur Differentialdiagnose zwischen dem *Bac. pestis* und dem *Bac. pseudotuberculosis rodentium* auf Kohlehydrat Nährboden.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1927, **103**, 39-41.

208. HIMMELFARB (J.-K.). — Modification of Levinthal method for determination of mobility of bacteria and its application in differentiation of plague bacilli and bacteria causing pseudotuberculosis in rodents.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1939, **16**, 273-279.
209. HIMMELFARB (J.-K.) et SKROTZKY (E.-W.). — Zur Differentialdiagnose zwischen dem *Bac. pestis* und dem *Bac. pseudotuberculosis rodentium* auf Kohlehydratnährböden.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1931, **120**, 196-199.
210. HORSTEBROCK (R.). — Zur Frage der « abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis » (Masshoff).
Zbl. allg. Path. path. Anat., 1954, **91**, 221-222.
211. IKEGAKI (R.). — Saikin Gaku-Zasshi 1934, 751 (japonais), cité par Uetake et Nakano, 1949.
212. INGELRANS, SOOTS, POUPARD et VITSE. — Un cas d'adénite mésentérique aiguë à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Lille chir., 1957, **12**, 201-203.
213. INGELRANS (P.), VANLERENBERGHE (J.) et LACHERETZ (M.). — Sur l'origine de certaines adénopathies mésentériques aiguës de l'enfant.
Lille chir., 1950, **5**, 256-257.
214. IOURKEWITCH. — Sur la question de la pathologie et de la bactériologie du *Bac. pseudotuberculosis rodentium*.
Thèse, St-Pétersbourg, 1911.
215. IPPEN (R.) et STOLL (L.). — *Pasteurella pseudotuberculosis* bei einem Virginiahirsch.
Berl. Münch. tierärztl. Wschr., 1959, **72**, 439-440.
216. ISSALY (I.) et ISSALY (A.-S.). — Determinacion cuantitativa de la actividad ureasica de las pasteurellas.
Rev. Asoc. bioquim. argent., 1953, **18**, 154.
217. IUSCHENKO (G.-V.). — Psevdotuberkulez u. gryzunov v usloviiakh bol' shogo goroda.
Zh. mikrob. Moskva, 1957, **28**, 114-119.
218. IUSCHENKO (G.-V.). — O terapevticheskom deistvii streptomisina pri eksperimental' nom psevdotuberkuleze.
Antibiotiki (Moskva), 1956, **1**, 46-50.
220. JACOTOT (H.), VALLEE (A.) et LE PRIOL (A.). — Sur un cas d'infection du porc par le bacille de Malassez et Vignal.
Rev. Path. comp., 1950, **50**, 134-136.
221. JAKSIT. — Contribution à l'étude de la structure histologique des nodules pseudotuberculeux du lapin.
Veterinarski Glesnick, 1952, **6**, 698.
222. JAMIESON (S.) et SOLTYS (M.). — Infection epididymo-orchitis of Rams associated with « *P. pseudotuberculosis* ».
Vet. Rec., 1947, **59**, 351-353.
223. JASINSKA (S.) et SZWABOWICZ (A.). — Rodentiosis in a roe deer.
Med. weteryn., 1959, **15**, 585-586.
224. JAWETZ (E.) et MEYER (K.-F.). — Avirulent strains of *Pasteurella pestis*.
J. infect. Dis., 1943, **73**, 124-143.
225. JOSUE. — Appendicites expérimentales par infection sanguine.
C. R. Soc. Biol., 1897, **49**, 280-282.
226. JOUBERT (L.) et OUDAR (J.). — La pseudotuberculose latente du cobaye d'élevage et les erreurs du diagnostic expérimental.
Bull. Soc. Sci. vet. Lyon, 1958, **3**, 119-124.

227. KAKEHI (Sh.). — A comparison of various strains of the bacillus pseudotuberculosis rodentium (Pfeiffer), with special reference to certain variation phenomena.
J. Path. Bact., 1915-16, **20**, 269-289.
228. KAMINSKI (J.). — A case of pseudotuberculosis in sheep.
Med. Weteryn., 1959, **15**, 586-587.
229. KAMMERER (H.) et FUCHS (G.). — Klinischer Beitrag zur appendicitischen Verlaufsform der menschlichen Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis.
Chirurg., 1960, **31**, 324-326.
230. KARLSSON (K.-E.). — Pseudotuberkulos hos hönsfaglar.
Skand. veter. Tidskr., 1945, **35**, 673.
231. KAUFFMANN (F.). — Vergleichende Untersuchungen an Pseudotuberkulose, Paratyphus, Pasteurella und Pestbacillen.
Z. Hyg. Infektkr., 1932, **114**, 97-105.
232. KAWASHIMA (K.). — Gun'dan Zasshin **71**, 1934 (japonais).
Cité par Uetake et Nakano (1949).
233. KIAER (W.). — Lymphadenitis mesenterialis acuta (Masshoff).
Ugeskr. Laeg., 1960, **122**, 561-568.
234. KLEIN (E.). — Ein Beitrag zur Kenntnis der Verbreitung des Bacillus pseudotuberculosis.
Zbl. Bakt., 1899, **26**, 260-261.
235. KLEIN (K.). — Zur Frage des Erregers der Meerschweinchenpseudotuberkulose.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1921, **86**, 564-571.
236. KNAPP (W.). — Mesenterial lymphadenitis caused by Pasteurella pseudotuberculosis.
J. Amer. med. Ass., 1954, **156**, 195.
237. KNAPP (W.). — Pasteurella pseudotuberculosis als Erreger einer mesenterialen Lymphadenitis beim Menschen.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1954, **161**, 422-424.
238. KNAPP (W.). — Die diagnostische Bedeutung der antigenen Beziehungen zwischen Past. pseudotuberculosis und der Salmonella-gruppe.
Zbl. Bakt. I Orig., 1955, **164**, 57-59.
239. KNAPP (W.). — Die Bedeutung mikrobiologischer Untersuchungen zur ätiologischen Abgrenzung der mesenterialen Lymphadenitis.
Chirurg., 1955, **26**, 440-443.
240. KNAPP (W.). — Ein Beitrag zur Beweglichkeit von Past. pseudotuberculosis.
Z. Hyg. Infektkr., 1956, **142**, 219-226.
241. KNAPP (W.). — Die Agglutinationsreaktion und ihre Besonderheiten in der Serodiagnostik menschlicher Infektionen mit Pasteurella pseudotuberculosis.
Z. Hyg. Infektkr., 1956, **143**, 261-277.
242. KNAPP (W.). — Mesenteric adenitis due to « Pasteurella pseudotuberculosis » in young people.
New engl. J. Med., 1958, **259**, 776-778.
243. KNAPP (W.). — Pasteurella pseudotuberculosis unter besonderer Berücksichtigung ihrer humanmedizinischen Bedeutung.
Ergeben. Hyg. Bakt., 1959, **32**, 196-269 (329 réf.).
244. KNAPP (W.). — The clinical picture of appendicitis in children after infection with Pasteurella pseudotuberculosis.
Langenbeek. Arch. klin. Chir., 1959, **292**, 437-440.

245. KNAPP (W.). — Die Laboratoriumsdiagnose von Infektionen mit *Pasteurella pseudotuberculosis*.
« *Das Aertztliche Laboratorium* » (Wurzburg), 1960, **6**, 197-206.
246. KNAPP (W.). — Ueber weitere antigene Beziehungen zwischen *Pasteurella pseudotuberculosis* und der *Salmonella* Gruppe.
Z. Hyg. Infektionskr., 1960, **146**, 315-330.
247. KNAPP (W.) et MASSHOFF (W.). — Zur Aetiologie der abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis.
Disch. med. Wschr., 1954, **79**, 1266-1271.
248. KNAPP (W.) et STEUER (W.). — Untersuchungen über den Nachweis Komplementbindender und agglutinierender Antikörper gegen *Pasteurella pseudotuberculosis* in Sera infizierter und immunisierter Menschen und Tiere.
Z. Immun. Forsch., 1956, **113**, 370-374.
249. KONIG (P.) et MAURATH (J.). — Zur Chirurgie der Lymphadenitis mesenterialis durch Pasteurelleninfektion.
Chir. Praxis., 1957, **1**, 165-172.
250. KONOVALOVA (S.-F.). — Nitrous reaction with cultures of *Bacillus pestis* and *Bacillus pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer).
Rev. Microbiol. (Saratov), 1930, **9**, 513-516.
251. KOROBKOVA (E.-I.). — Hemolytic properties of *Bacillus pestis* and *Bacillus pseudotuberculosis rodentium*.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1940, **19**, 3-17.
252. KOSSEL et OVERBECK. — Bakteriologische Untersuchungen über Pest. Arbeit a. d. Kk. Gesundheitsamt., 1901, **18**, 119.
253. KRAYNOVA (A.-N.). — On the question of the importance of rhamnose for differential diagnosis of *B. pestis* and *B. pseudotuberculosis Pfeiffer rodentium*.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1940, **18**, 91-101.
254. KUHLMANN (F.) et HERRMANN (W.). — Lymphadenitis mesenterialis und Enteritis durch *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Med. Klin., 1955, **50**, 1735-1739.
235. KUHLMANN (F.) et ISEBARTH (R.). — Das klinische Bild der Lymphadenitis mesenterialis.
Med. Klin., 1954, **49**, 1605-1608.
256. KURAUCHI (K.). — Fermentation reaction of « *B. pestis* », « *B. pseudotuberculosis rodentium* » and the hemorrhagic septicemia group.
Kitasato Arch. exp. Med., 1931, **8**, 89-98.
257. KURAUCHI (R.) et NAGATA (S.). — Fermentation reactions of *B. pestis*, *B. pseudotuberculosis rodentium* and the hemorrhagic septicemia group.
Mansyu Igaku Zasshi, 1930, **13**, 3.
258. KUOKAWA (M.). — A study on the experimental pseudotuberculosis changes by *B. pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer) in mice.
I - On the behaviour of the bacillus with a special reference to the relation of the infection.
Saikin Gaku Zasshi, 1939, **526**, 11.
Biol. Abstr., 1940, **14**, 662.
259. KUOKAWA (M.). — Studies on the experimental pseudotuberculosis rodentium (Pfeiffer) in mice.
II - Chiefly on the infection by intranatal route.
Saikin Gaku. Zasshi, 1940, **527**, 53.
Biol. Abstr., 1940, **14**, 1023.

260. KUROKAWA (M.). — Experimental pseudotuberculosis by *B. pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer). An experimental on the so-called living bacilli immunity.
Saikin Gaku. Zasshi, 1941, **541**, 62.
Biol. Abstr., 1941, **15**, 2040.
261. KUROKAWA (M.) et MIKAMI (K.). — A study on the pseudotuberculoze by *B. pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer).
IV - An experiment concerning the so-called killed bacilli immunity.
Saikin Gaku. Zasshi, 1941, **542**, 35.
Biol. Abstract, 1941, **15**, 1687.
262. KUTSCHER. — Ein Beitrag zur Kenntniss der bacillären Pseudotuberculoze der Nagethiere.
Z. Hyg. Infektkr., 1894, **18**, 327-342.
263. LANCE et WILLEMIN-GLOG. — A l'occasion de la communication de BARON et coll. Soc. Fr. Pédiatrie. Séance du 18 avril 1961.
264. LANG (J.). — Contribution à l'étude des zoonoses. Les infections humaines et animales à *Cilopasteurella pseudotuberculosis*.
Thèse vet. Lyon, 1960, n° 36, 81 p.
265. LANGE (H.). — Die Lymphadenopathia mesenterialis. Eine häufiger Ursache rechtsseitiger Unterbauchbeschwerden.
Chirurg., 1958, **29**, 314-317.
266. LATAIX (P.). — Les adénites aiguës mésentériques. Etat actuel de la question.
Clermont Médical, 1955, **16**, 115-129.
267. LATAIX (P.). — Les adénites mésentériques pseudotuberculeuses.
Entretiens de Bichat, 1960.
Expansion Sci. Fr., vol. Chirurgie, 7-10.
268. LATAIX (P.), MOLLARET (H.), COULET (M.) et PERNY (M.). — Double observation d'adénite mésentérique à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Mém. Acad. Chir., 1959, **85**, 721-727.
269. LATAIX (P.) et PERNY (M.). — Adénite mésentérique et invagination intestinale.
Acad. Chir. Séance du 21 juin 1961.
270. LAURELL (A.-B.). — Neuraminidase-like factors in cultures of pneumococci, alpha-streptococci and *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Acta. path. microbiol. scand., 1959, **47**, 182-190.
271. LAURELL (A.-B.) et BRONNISTAM (R.). — Influence of alpha-streptococci, pneumococci and *Pasteurella pseudotuberculosis* on human serum glycoproteins.
Acta path. microbiol. scand., 1959, **47**, 429-434.
272. LAURENCE (G.). — La chirurgie en 1960.
Rev. Prat., 1960, **10**, 2563-2564.
273. LAVERGNE (E. de) et BURDIN (J.-Cl.). — A propos de l'adénite mésentérique aiguë.
Sem. Méd. (Paris), 1960, **36**, 787-788.
274. LAWTON (W.-D.), FUKUI (G.-M.) et SURGALLA (M.-J.). — Studies on the antigens of *P. pestis* and *P. pseudotuberculosis*.
J. Immunol., 1960, **84**, 475-479.
275. LAZARUS (A.-S.) et GUNNISON (J.-B.). — The action of *Pasteurella pestis* bacteriophage on *Pasteurella*, *Salmonella* and *Shigella*.
J. Bact., 1947, **53**, 705-714.
J. Bact., 1947, **54**, 70.

276. LAZARUS (A.-S.) et NOZAWA (M.-M.). — The endotoxin of *Pasteurella pseudotuberculosis*.
J. Bact., 1948, **56**, 187-190.
277. LEADER (R.-W.) et BAKER (G.-A.). — A report of two cases of *Pasteurella pseudotuberculosis* infection in the chinchilla.
Cornell. vet., 1954, **44**, 262-267.
278. LEBLOIS (C.). — La pseudotuberculose zoogléique chez le Chat.
Rec. Med. vet., 1920, **96**, 307-310.
279. LEDOUX-LEBARD. — Infection pseudotuberculeuse par les voies digestives.
Etudes exp. et clin. s. la tuberculose (Verneuil et al.) Paris, 1891, **3**, 12-30.
280. LEDOUX-LEBARD. — De l'action du sérum pseudotuberculeux sur le bacille de la pseudotuberculose.
Ann. Inst. Pasteur, 1897, **11**, 909-915.
281. LEGRAIN (E.). — Sur une pseudotuberculose expérimentale du lapin produite par un bacille trouvé chez un phthisique.
Bull. méd., 1891, , 1019-1020.
282. LEMAISTRE (C.), TOMPSETT (R.) et Mc DERMOTT (W.). — The effects of corticosteroids upon tuberculosis and pseudotuberculosis.
Ann. N. York Acad. Sci., 1953, **56**, 772-778.
283. LENNERT (K.). — Zur Kenntnis der retikulozytären, abszedierenden Lymphadenitis (Masshoff).
Zbl. allg. Path. path. Anat., 1957, **96**, 398-399.
284. LERCHE. — Beobachtungen über eine Putenseuche die sogenannte « Paracholera ».
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1926, **34**, 405-413.
285. LERCHE. — Die « Paracholera » der Puten und ihre Beziehung zur Pseudotuberkulose der Nagetiere.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1927, **104**, 493-502.
286. LESBOUYRIES. — Pseudotuberculose du Pigeon.
Bull. Acad. vet. Fr., 1934, **7**, 103-107.
287. LEVINthal (W.). — Eine neue Technik der Beweglichkeitsprüfung an lebenden Bakterien.
Z. Hyg. Infektkr., 1930, **111**, 140-142.
288. LIGNIÈRES. — Contribution à l'étude des Pseudotuberculosés bacillaires.
Bull. Soc. cent. Méd. vét. (Nlle série), 1898, **16**, 193-200.
289. LINDENMANN (J.), Lena WINTSCH-HEDINGER (Chr.). — *Pasteurella pseudotuberculosis* als Erreger einer menschlichen Pseudo-Appendicitis.
Schweiz. med. Wschr., 1960, **90**, 364-369.
290. LOGHEM (van). — La classification du bacille pesteux (« *Yersinia* gen. nov.).
Ann. Inst. Pasteur, 1946, **72**, 975.
291. LOREY (A.). — Ueber einen unter dem klinischen Bilde des Typhus abdominalis verlaufen den Krankheitsfall, hervorgerufen durch ein auscheinend der Gruppe der Bakterien der Septicaemia haemorrhagica angehörendes Stäbchen.
Z. Hyg. Infektkr., 1911, **68**, 49-62.
292. LUCAS (A.). — Quelques maladies du gibier français transmissibles à l'homme. La pseudotuberculose.
Concours Méd., 1961, **83**, 3636-3645.

293. LUGOWAJA (L.) et LEBEDEWA (E.). — Ueber die Kernbildungen bei B. pestis und B. pseudotuberculosis rod. Pfeifferi.
G. Batt. Immun., 1934, **12**, 1073.
294. MACCHIAVELLO (A.). — Infection mixta pur Peste y Pasteurella pseudotuberculosis rodentium.
Officina Sanitaria Panamericana Publication, n° 165 (1941), 252.
295. MAC CONKEY (A.). — On the relationship between bacillus pestis and Bacillus pseudotuberculosis rodentium.
J. Hyg., 1908, **8**, 335-341.
296. MAGLIONE (E.). — Contributo allo studio della pseudotuberculosi dei roditori. II - Prove comperative sull' uso della streptomycina, terramicina ed aureomicina nella terapia della infezione della cavia.
Atti. Soc. ital. Sci. vet., 1955, **9**, 598-600.
297. MAIR (N.-S.), MAIR (H.-E.), STIRK (E.-M.) et CORSON (J.-G.). — Three cases of acute mesenteric Lymphadenitis due to Pasteurella pseudotuberculosis.
J. clin. Path., 1960, **13**, 432-439.
298. MALASSEZ (L.) et VIGNAL (W.). — Tuberculose zoogléique.
Arch. physio normale et path., 1883, **2**, 369-412.
299. MALASSEZ (L.) et VIGNAL (W.). — Sur le microorganisme de la tuberculose zoogléique.
Arch. physio normale et path., 1884, **2**, 81-105.
300. MANFREDI, — Ueber einen neuen Mikroccoccus als pathog. Agens bei infect. Tumoren.
Fortschr. Med., 1886, **22**, 713.
301. MARRACCINI (G.). — Caratteri batteriologici di alcuni stipiti di Pasteurelle isolati dalla cavia.
Nuovi ann. igiene microb., 1953, **4**, 289-291.
302. MASSHOFF (W.). — Eine neuartige Form der mesenterialen Lymphadenitis.
Dtsch. med. Wschr., 1953, **78**, 532-535.
303. MASSHOFF (W.). — Vergleichende Zyto und Histologie des leistungsgesteigerten Lymphknotens.
Verh. dtsch. ges. Path., 1953, **38**, 190.
304. MASSHOFF (W.) et DOLLE (W.). — Ueber eine besondere Form der sog. mesenterialen Lymphadenopathie: « Die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis ».
Virchows Arch. path. Anat., 1953, **323**, 664-684.
305. MATHEY (W.-J.) et SIDDLE (P.-J.). — Isolation of Pasteurella pseudotuberculosis from a California turkey.
J. Am. vet. M. Ass., 1954, **125**, 482-483.
306. MEGNIN et MOSNY. — Pseudotuberculose du Lièvre.
Sem. Méd. (Paris), 1891, 316.
307. MERLINI (D.). — Survivance ultratrentenaire d'un germe asporogène (B. pseudotuberculosis A Pfeiffer).
Boll. Sez. ital. Soc. int. Microbiol., 1938, **10**, 215-217.
308. MESSERSCHMIDT (Th.) et KELLER. — Befunde bei Pseudotuberkulose der Nagetiere verusacht durch den Bacillus pseudotuberculosis rodentium (Pfeiffer).
Z. Hyg. Infekthr., 1914, **77**, 289-303.
309. MEYER (K.-F.). — In Dubos, Bacterial and Mycotic Infections of Man.
Lippincott, 1948, 463.
310. MEYER (K.-F.). — Perspective concerning infections in animals transmissible in man.
Northw. Med. (Seattle), 1951, **50**, 333.

311. MEYER (K.-F.) et BATCHELDER (A.-P.). — Selective mediums in the diagnosis of rodents plague.
J. infect. Dis., 1926, **39**, 370-386.
312. MICHELETTI (E.). — Sulla diagnosi della pesta murina.
Ann. Med. nav. colon., 1932, **38**, 677-687.
313. MIESSNER et SCHERN. — Die Infektiöse Nekrose bei den Kanarienvögeln.
Arch. wiss. prakt. Tierheilk., 1908, **34**, 133-149.
314. MIETTE (J.-L.). — Contribution à l'étude des adénites mésentériques aiguës chez l'enfant.
Thèse Méd. Paris, n° 98, 1961. Foulon ed., 40 p.
315. MOLLARET (H.). — Deux cas de pseudotuberculose chez le daman.
Bull. Soc. Path. exot., 1958, **51**, 471-472.
316. MOLLARET (H.). — L'adénite mésentérique aiguë à *Pasteurella pseudotuberculosis* (Bacille de Malassez et Vignal). A propos de 30 observations. I Etude clinique, sérologique et bactériologique. II Etude épidémiologique.
Presse méd., 1960, **68**, 1375-1378. et 1447-1450.
317. MOLLARET (H.). — Bilan étiologique actuel de l'adénite mésentérique aiguë.
Mém. Acad. Chir., 1961, **87**, 293-301.
318. MOLLARET (H.). — Contribution à l'étude de l'inoculation par voie oculaire de *Pasteurella pseudotuberculosis* (bacille de Malassez et Vignal).
Ann. Inst. Past., 1961, **100**, 753-764.
319. MOLLARET (H.). — A propos de l'action in vivo de l'auréomycine sur *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Communication. *Soc. Biol.* (Paris), séance du 14-1-1961.
320. MOLLARET (H.). — Contribution à l'étude des caractères biochimiques de *Pasteurella pseudotuberculosis* (bacille de Malassez et Vignal).
Ann. Inst. Pasteur, 1961, **100**, 685-690.
321. MORETTI (B.). — Ein Beitrag zur Pseudotuberkulose.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1938, **46**, 35-57.
322. MORRIS (E.-J.). — Selective media for some « *Pasteurella* » species.
J. gen. Microbiol., 1958, **19**, 305-311.
323. MOSNY (E.). — Note sur l'appendicite spontanée du Lapin.
C. R. Soc. Biol., 1897, **49**, 241-242.
324. MOSS (E.-S.) et BATTLE (J.-D.). — Human infection with *Pasteurella pseudotuberculosis* rodentium of Pfeiffer.
Amer. J. clin. Path., 1941, **11**, 677-699.
325. NEUGEBAUER (W.). — Ein Fall von echter Pseudotuberkulose beim Menschen.
Med. Klin., 1933, **13**, 420-422.
326. NICOLLE (M.). — Etudes sur la Morve Expérimentale du cobaye (Fin).
Ann. Inst. Pasteur, 1906, **20**, 801-837.
327. NICOLLE (Ch.) et SPARROW (H.). — Sur une épizootie de pseudo-tuberculose du cobaye observée à Tunis. Son arrêt par la vaccination.
Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1928, **17**, 338-346.
328. NIKUNOROV (S.). — Nouveau milieu différentiel pour *B. pestis* et *B. pseudotuberculosis* rodentium.
C. R. 1^o Congrès antipesteux de l'U.R.S.S., p. 483.
329. NOCARD (M.). — Sur une tuberculose zoogléique des oiseaux de basse-cour.
Bull. Soc. cent. Med. vét., 1885, **39**, 207-211.
330. NOCARD (M.). — Sur la tuberculose zoogléique.
C. R. Soc. Biol., 1889, **41**, 608-610.

331. NOCARD et MASSELIN. — Sur la tuberculose zoogléique.
Rec. Med. vet., 1889, **6** 717-725.
332. NOCARD et MASSELIN. — Sur un cas de tuberculose zoogléique d'origine bovine.
C. R. Soc. Biol., 1889, **41**, 177-181.
333. NOUVEL (J.) et RINJARD (J.). — Pseudotuberculose du singe cynocéphale [*Papio papio* (Desm)] à bacille de Malassez et Vignal.
Rev. Path. comp., 1949, **49**, 68-70.
334. OERSKOV (J.) et KAPPUS (A.). — Studien über Infektionsmechanismus bei Pseudotuberkulose infektionen an weissen Mäusen (*Bac. pseudotuberculosis rodentium* Pfeiffer).
Acta path. microbiol. scand. (Supp. 3), 1930, 543-553.
335. OLIVO (R.). — Aureomicina e recettività del coniglio alla Pasteurellosi da *P. pseudotuberculosis rodentium*.
Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1952, **28**, 1731-1733.
336. OLIVO (R.). — La flora microbia intestinale del coniglio in trattamento aureomicinico.
Boll. Soc. ital. Biol. sper., 1953, **29**, 1032-1034.
337. OLT (A.). — Ueber das seuchenhafte Auftreten der Rodentiose unter den Hasen.
Z. Infektkr. Haustiere, 1938, **52**, 89.
338. OLT (A.) et STRÖSE (A.-J.). — *Die Wildkrankheiten und ihre Bekämpfung*. Neudamm, 1914, 649 p.
339. OTTEN (L.). — Die Differentialdiagnose zwischen den Erregern der hämorrhagischen Septikämien.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1926, **98**, 484-492.
340. PALLASKE (G.). — Beitrag zur Patho. und Histogenese der Pseudotuberculose (*Bact. pseudotuberculosis rodentium*).
Z. Infektkr. Haustiere, 1933, **44**, 43.
341. PALLASKE (G.) et MEYN (A.). — Ueber die Pseudotuberculose (*Bact. pseudotub. rod.*) bei Katzen.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 1932, **40**, 576.
342. PARIETTI (E.). — Ein Form von Pseudotuberculose.
Zbl. Bakt., 1890, **8**, 577-582.
343. PARNAS (J.), MIERZEJEWSKI (T.), FELTYNOWSKI (A.) et LAZUGA (K.). — Badania porownawcze nad wlasciosciami paleczek *Pasteurella tularemiae*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella rodentium* i *Brucella brucei*.
Ann. Univ. Lublin. sect. D., 1955, **10**, 207-228.
344. PARNAS (J.). — L'épreuve esculinique dans le diagnostic de la peste et de la pseudotuberculose.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, **100**, 691-692.
345. PASRICHA (C.-L.) et PANJA (G.). — Swarming colonies.
Indian med. Gaz., 1942, **77**, 27.
346. PAUL (F.) et WELTMANN (O.). — Pseudotuberculose beim Menschen.
Wien Klin. Wschr., 1934, **47**, 603-604.
347. PERNY (M.). — Adénites Mésentériques à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Thèse Méd. Clermont-Ferrand (54 p.), 1960.
348. PETRAGNANI (G.). — Le Diagnostic de la Peste chez les rats.
Bull. off. int. Hyg. publ., 1937, **29**, 2522-2525.
349. PFAFF (F.). — Eine infektiöse Erkrankung der Kanarienvögel.
Zbl. Bak. I Abt. Orig., 1905, **38**, 275-281.
350. PFEIFFER. — Ueber die bacilläre Pseudotuberculose bei Nagethiere.
Leipzig, 1889. G. Thieme, 42 p.

351. PIASECKA-SERAFIN (M.). — Pseudotuberculosis avium.
Med. veteryn., 1957, **13**, 208-211.
352. PIECHAUD (M.). — Un nouveau cas de pseudotuberculose humaine.
Ann. Inst. Pasteur, 1952, **83**, 420-421.
353. PILET (Ch.). — Contribution à l'étude du Diagnostic expérimental et de la Pathogénie de la Pseudotuberculose du chat.
Thèse Veter., Lyon, 1955.
354. PILET (Ch.), VALETTE (L.), LABIE (Ch.) et FONTAINE (M.). — Pseudotuberculose dans un élevage de myocastors.
Bull. Acad. vet. Fr., 1958, **31**, 299-303.
355. PINOY (E.). — Sur une synbactérie isolée de cas de splénomégalie.
C. R. Acad. Sci. (Paris), 1926, **182**, 1429.
356. PIRIE (H.). — Plague studies: II - Microbic dissociation of « B. pestis » and its importance in connection with the preparation of Plague vaccine and serum.
Publ. S. afr. Inst. med. Res., 1929, **4**, 191-230.
357. PLASAJ (St.). — Zur Morphologie des Bact. pseudotuberculosis rodentium (Preisiz) L. et N.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1921, **86**, 468-471.
358. PODERAGYAI (L.) et FODOR (I.). — Abscedalo reticulocytas Lymphadenitis.
Orv. Hetil., 1956, **97**, 277-279.
359. POKROWSKAYA (M.). — Ueber die Dissoziation des B. pseudotuberculosis rodentium.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1930, **116**, 304-317.
360. POLLITZER. — La Peste. Monographies de l'O.M.S.
N° 22. Genève, 1954, 737 p.
361. POMANSKAJA (L.-A.). — « B. pseudotuberculosis rodentium » Pfeiffer strain isolated from black rat (« Rattus rattus » L).
J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol., 1959, **9**, 132-133.
362. PRADO JUNIOR (F.). — O servico de laboratorio na prophylaxia da peste.
Brasil med., 1940, **54**, 49-55.
363. PRADO JUNIOR (F.). — O servico de laboratorio na prophylaxia da peste em São Paulo.
Bol. Ofic. Sanit. panamer., 1940, **19**, 971-978.
364. PREISZ (H.). — Recherches comparatives sur les pseudotuberculosés bacillaires et une nouvelle espèce de pseudotuberculose.
Ann. Inst. Pasteur, 1894, **8**, 231-255.
365. PRESTON (N.-W.) et MAITLAND (H.-B.). — The influence of temperature on the motility of Pasteurella pseudotuberculosis.
J. gen. Microbiol., 1952, **7**, 117-128.
366. PULLAR (E. Murray). — Pseudotuberculosis of sheep due to « B. pseudotuberculosis rodentium ».
Aust. vet. J., 1932, **8**, 181.
367. RAEBIGER (H.). — Das Meerschweinchen, seine Zucht, Haltung und Krankheiten.
Hannover, 1923 M. et H. Schaper, 155 p.
368. RAJACOPALAN et SANKARANARAYANAN. — Pseudotuberculose de la chèvre.
Indian J. vet. Sci., 1944, **19**, 34.
369. RAKHINSKY (B.). — Comparative study of R and S forms of cholera bacillus and of pseudotuberculosis bacillus in rodents.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1930, **9**, 369-376.

370. RAMON (G.). — Etudes sur le bacille de Malassez et Vignal. La pseudotuberculose du cobaye (maladie naturelle et maladie expérimentale). *Ann. Inst. Pasteur*, 1914, **28**, 585-596.
371. RAMON (G.). — Sur la vitesse d'apparition des anticorps. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 1295-1297.
372. RANSOM (J.-P.). — Some aspects of relationship between antigens of *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.-Y.), 1956, **93**, 551-554.
373. REIMANN (H.-A.) et ROSE (W.-J.). — Similarity of pseudotuberculosis and tularemia. *Arch. Path.* (Chicago), 1931, **11**, 584-588.
374. REINMANN (H.-A.). — Further studies on *B. pseudotuberculosis*. *Amer. J. Hyg.*, 1932, **16**, 206.
375. — Reports on plague investigations in India. XXXII. On the differential diagnosis on the plague bacillus from certain allied organisms. *J. Hyg.* (Lond.), 1908, **8**, 302-308.
376. RINIKER (P.). — Ueber die enterale Pseudotuberkulose. *Schweiz. Z. allg. Path. Bakt.*, 1957, **20**, 52-58.
377. ROEMISCH. — Ein Beitrag zur Kenntnis der Pseudotuberkulose des Kaninchens. *Thèse Berlin*, 1919.
378. ROGER (G.-H.). — Tuberculose et pseudotuberculosés. *Gaz. Heb. Med. Chir.*, 1890, **27**, 529-532.
379. ROMAN (B.). — Ueber einen Fall von bazillärer Pseudotuberkulose beim Menschen. *Virchows Archiv. path. Anat.*, 1916, **222**, 53-73.
380. ROSENFELD (A.). — Ueber die Involutionsformen einiger pestähnlicher Bakterien auf Kochsalzagar. *Zbl. Bakt. I Abt. Orig.*, 1901, **30**, 641.
381. ROSENWALD (A.-S.) et DICKINSON (E.-M.). — A report of *Pasteurella pseudotuberculosis* infection in turkey. *Amer. J. vet. Res.*, 1944, **5**, 246.
382. ROWLAND (S.). — The relations of pseudotuberculose to plague as evidenced by vaccination experiments. *J. Hyg. (Lond.) plague suppl.*, 1912, **2**, 350.
383. RUSSO (E.). — Contribuição ao estudo fermentativo das bacterias do género « *Pasteurella* ». *Hospital* (Rio de J.), 1939, **16**, 57-66.
384. RUSSO (E.). — Nota adicional *Hospital* (Rio de J.), 1940, **17**, 47-50.
385. RUSSO (E.). — *Pasteurella pseudotuberculosis* and its serologic behaviour. *Hospital* (Rio de J.), 1943, **24**, 929-936.
386. RUTQVIST (L.), THAL (E.) et ABERG (B.). — Changes in the serum proteins of guinea pigs immunized with *Pasteurella pseudotuberculosis*. *Acta path. microbiol. scand.*, 1956, **39**, 94-102.
387. SABATIER (G.). — La lymphadénite mésentérique aiguë (à propos de 10 observations). *J. Prat.* (Paris), 1950, **64**, 589-594.
388. SABIN (R.). — Essais de vaccination contre la pseudotuberculose des Rongeurs et des Oiseaux. *Thèse Véter.*, Paris, 1933.
389. SACEGHEM (van). — Observations sur la pseudotuberculose des cobayes. *C. R. Soc. Biol.*, 1916, **79**, 908-909.

390. SACHDEVA (L.-D.), KALRA (S.-L.) and TANEJA (B.-L.). — Case of human infection with *Pasteurella pseudotuberculosis rodentium* in India.
Indian J. med. Sci., 1956, **10**, 114-121.
391. SAENZ (A.). — Pseudotuberculose spontanée du singe provoquée par le coccobacille de Malassez et Vignal.
C. R. Soc. Biol., 1930, **104**, 1189-1190.
392. SAENZ (A.) et COSTIL (L.). — Pseudotuberculose spontanée du singe provoquée par le coccobacille de Malassez et Vignal.
C. R. Soc. Biol., 1932, **110**, 449-451.
393. SAENZ (A.) et COSTIL (L.). — Diagnostic de la pseudotuberculose du cobaye par l'intradermoréaction aux corps microbiens.
C. R. Soc. Biol., 1932, **111**, 573-574.
394. SAISAWA (K.). — Ueber die Pseudotuberkulose beim Menschen.
Z. Hyg. Infektkr., 1913, **73**, 353-400.
395. SAISAWA (K.). — Ueber den Bacillus der Pseudotuberkulose.
Z. Hyg. Infektkr., 1913, **73**, 401-420.
396. SANDER (K.). — Beitrag zur abscedierenden reticulocytären lymphadenitis mesenterialis (Masshoff).
Zbl. Chir., 1958, **83**, 1281-1285.
397. SASAKI (T.). — Monosaccharide composition of the antigenic polysaccharide of *Pasteurella pseudotuberculosis rodentium*.
Nature (Lond.), 1957, **179**, 920-921.
398. SAVINO (E.), ALDAO (A.) et ANCHEZAR (B.). — Los microorganismos del genero *Pasteurella*; los caracteres de cultivo.
Rev. Inst. bact. Buenos-Aires, 1939, **9**, 110-121.
399. SCHAR (M.) et THAL (E.). — Comparative studies on toxins of *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1955, **88**, 39-42.
400. SCHIOTT (C.-R.). — Distribution of dihydrostreptomycin in the organism. III. Experimental infection of guinea pigs.
Acta path. microbiol. scand., 1953, **33**, 189-190.
401. SCHLAFFKE (K.). — Der Bacillus *pseudotuberculosis rodentium* als Erreger einer rotzähnlichen Erkrankung beim Pferde.
Z. Vetkd., 1921, **33**, 1.
402. SCHLEIFSTEIN (J.) et COLEMAN (M.-B.). — An unidentified microorganism resembling « *B. lignieri* » and « *Past. pseudotuberculosis* » and pathogenic for man.
N. Y. St. J. Med., 1939, **39**, 1749-1753.
403. SCHMIDT (H.). — Kasuistischer Beitrag zur Lymphadenitis mesenterialis Masshoff.
Med. Wschr., 1935, **1**, 36-37.
404. SCHMIDT (J.). — Ueber *Pasteurella pseudotuberculosis* Infektionen des Menschen.
Arch. Hyg. (Berl.), 1959, **143**, 262-286.
405. SCHMIDT (J.). — Untersuchungen über die Durchseuchung der Bevölkerung mit *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1960, **180**, 530-536.
406. SCHMORL. — Demonstration von 3 Fällen von allgemeiner Hämochromatose.
Münch. med. Wschr., 1920, **31**, 913-914.
407. SCHOEN (H.). — Eine besondere Form der Lymphadenitis meseraica. Conférence faite à la Société de Médecine de Göttingen (non publiée), cité par MOLLARET (H.) (316).
408. SCHOEN (H.-R.) et RUHL (R.). — Histologische und bakteriologische Befunde bei der sog. Lymphadenitis mesaraica.
Münch. med. Wschr., 1960, **29**, 1384-1388.

409. SCHUTZE (H.). — Bacterium pseudotuberculosis rodentium. Receptoren-analyse von 18 Stämmen.
Arch. Hyg. (Berl.), 1928, **100**, 181-194.
410. SCHUTZE (H.). — Pasteurella Trevisan and B. pseudotuberculosis rodentium.
A System of Bacteriology, vol. 4, p. 446-482. London. His Majesty's Stationery Office, 1929.
411. SCHUTZE (H.). — Studies in B. pestis antigens. II The antigenic relationship of B. pestis and B. pseudotuberculosis rodentium.
Brit. J. exp. Path., 1932, **13**, 289-293.
412. SCOZ (G.) et BAZZICALUPO (C.). — Il potere lipasico del plasma e del fegato nella cavia affetta da pseudotuberculosis.
Boll. Soc. ital. Microbiol., 1941, **13**, 107.
413. SEAL (S.-C.). — Isolation of an active polysaccharide fraction from plague organisms.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1951, **77**, 675-677.
414. SEAL (S.-C.). — Studies on the specific soluble protein of Pasteurella pestis and allied organisms.
I Isolation, fractionation and certain physical chemical and serological properties.
J. Immunol., 1951, **67**, 93-108.
415. SEAL (S.-C.). — Methods for differentiation of Pasteurella pestis and Pasteurella pseudotuberculosis.
Ann. Biochem. exp. Med., 1952, **12**, 123-134.
416. SEAL (S.-C.). — Studies on the specific soluble proteins of Pasteurella pestis and P. pseudotuberculosis.
J. Immunol., 1953, **71**, 169-176.
417. SIMON (L.-G.). — Sur le bacille de la pseudotuberculose du cobaye.
C. R. Soc. Biol., 1910, **69**, 393-395.
418. SKORODUMOFF (A.-M et SOMOROWITSCH (A.-D.). — Zur differential Diagnostik des Pestbazillus von B. pseudotuberculosis rodentium.
Zbl. Bakt. I Abt. Ref., 1927, **84**, 439.
419. SMIRNOFF (E.-I.). — Value of salt media in differential diagnosis of bubonic bacilli and pseudotuberculosis in rodents.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1928, **7**, 176-182.
420. SNYDER (G.-A.-C.) et VOGEL (N.-J.). — Human infection by Pasteurella pseudotuberculosis.
Northw. med. (Seattle), 1943, **42**, 14-15.
421. STEPHAN (J.). — Ueber die Ausbreitung des « Bacillus pseudotuberculosis rodentium » Pfeiffer und seine Differenzierung.
Tierärztl. Umsch., 1941, **47**, 52-56.
422. TAHSSIN-BEY (S.). — Untersuchung über eine Meerschweinchenseuche.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1927, **102**, 374-381.
423. THAL (E.). — Untersuchungen über Pasteurella pseudotuberculosis unter besonderer Berücksichtigung ihres immunologischen Verhalten.
Thèse Lund, 1954.
424. THAL (E.). — Immunisierung gegen « Pasteurella pestis » mit einem avirulenten Stamm der « Pasteurella pseudotuberculosis ».
Nord. Vet. med., 1955, **7**, 151-153.
425. THAL (E.). — Relations immunologiques entre P. pestis et P. pseudotuberculosis.
Ann. Inst. Pasteur, 1956, **91**, 68-74.
426. THAL (E.) et CHEN (T.-H.). — Two simples tests for the differentiation of plague and pseudotuberculosis bacilli.
J. Bact., 1955, **69**, 103-104.

427. THOEN (H.). — Pseudotuberculosis in the cat.
T. Diergeneesk., 1960, **85**, 100.
428. TOKAREWICH (K.-N.), GERMANOVA (K.-I.) et GAVEMANN (A.-K.). — Spontaneous infection of rats with pseudotuberculosis bacteria.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1940, **19**, 226-231.
429. TOMASEC (I.). — Prilog diagnostici « *B. gallinarum* » i « *B. pseudotuberculosis rodentium* ».
Veter. Archiv., 1939, **9**, 353.
430. TOPPING (N.-H.), WATTS (C.-E.) et LILLIE (R.-D.). — A case of human infection with *B. pseudotuberculosis rodentium*.
Publ. Hlth. Rep. (Wash.), 1938, **53**, 1340-1352.
431. TOTIRE IPPOLITI (P.). — Contributo alla conoscenza delle neoformazioni nodulari pseudo-tubercolari nel gatto.
Arch. Sci. med., 1916, **40**, 63-91.
432. TOTIRE IPPOLITI (P.). — Pseudotuberculosi aviaria atipica.
Ann. Igiene, 1916, **26**, 359-372.
433. TOUCAS (M.), GIRARD (G.) et LE MINOR (L.). — Relations antigéniques entre les *Salmonella* du groupe D et *Pasteurella pseudotuberculosis* type IV.
Ann. Inst. Pasteur, 1956, **91**, 595-597.
434. TOURNIER (J.-M.). — Les adénopathies mésentériques suppurées non tuberculeuses de l'enfant.
Thèse Méd. Paris, 1959.
435. TRUCHE (C.). — Pseudotuberculose du Cigne.
Bull. Acad. vet. Fr., 1935, **8**, 278-279.
436. TRUCHE (C.). — La pseudotuberculose chez les animaux.
Rev. Path. comp., 1938, **38**, 874-883.
437. TRUCHE (C.) et BAUCHE (J.). — La pseudotuberculose du dindon.
Bull. Acad. vet. Fr., 1929, **2**, 162-170.
Ann. Inst. Pasteur, 1929, **43**, 1081-1092.
438. TRUCHE (C.) et BAUCHE (J.). — Contribution à l'étude de la pseudotuberculose des oiseaux.
Bull. Acad. vet. Fr., 1930, **3**, 391-394.
439. TRUCHE (C.) et BAUCHE (J.). — Le bacille pseudotuberculeux chez la poule et le faisan.
Bull. Acad. vet. Fr., 1933, **6**, 43-47.
440. TRUCHE (C.) et ISNARD (J.). — Un nouveau cas de pseudotuberculose chez la poule.
Bull. Acad. vet. Fr., 1937, **10**, 38-40.
441. TUMANSKY (V.-M.). — Growth of *Bacillus pestis* and *Bacillus pseudotuberculosis* rod. Pfeiffer on agar and bouillon media at various temperatures.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1935, **14**, 121-128.
442. TUMANSKY (V.-M.). — Variability of plague bacilli under influence of bacteriophage: transformation of *Bacillus pestis* into *Bacillus pseudotuberculosis rodentium*.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1938, **16**, 287-288.
443. TUMANSKY (V.-M.). — La réaction de thermoagglutination du *B. « pestis »* et du « *B. pseudotuberculosis rodentium* Pfeiffer ». *Rev. Microbiol.* (Saratov), 1939, **17**, 92-98.
444. TUMANSKY (V.-M.). — Classification of *Bacillus pseudotuberculosis rodentium*.
Rev. Microbiol. (Saratov), 1940, **18**, 236-238.

445. TUMANSKY (V.-M.). — Value of medium containing rhamnose for cultural differentiation of plague bacillus and *Bacillus pseudotuberculosis rodentium* (Pfeiffer).
Rev. Microbiol. (Saratov), 1940, **18**, 82-88.
446. TUMANSKY (V.-M.). — *Pseudotuberculosis*.
1 vol. 82 p. Moscou (M.E.D.G.I.Z.), 1958.
447. UETAKE (H.) et NAKANO (W.). — The common antigen between *B. pseudotuberculosis rodentium* and *Salmonella* group bacilli.
I - Evidence of the O Antigen IX of *Salmonella* on the Saisawa strain of *B. pseudotuberculosis rodentium*.
Jap. med. J., 1949, **2**, 109.
448. UMLAUFT (W.). — *Pseudotuberkulose und Hämochromatose*.
Virchows Arch. path. Anat., 1931, **280**, 18-50.
449. URBAIN (A.). — Au sujet de la pseudotuberculose chez le Singe.
C. R. Soc. Biol., 1942, **136**, 637-638.
450. URBAIN (A.) et NOUVEL (J.). — Epidémie de pseudotuberculose chez des Toucans de Cuvier et des Toucans Ariel.
Bull. Acad. vet. Fr., 1937, **10**, 188-190.
451. URBAIN (A.) et NOUVEL (J.). — Epidémie de pseudotuberculose constatée sur des singes patas « *Erythrocebus patas* » (Schreber).
Bull. Acad. nat. Med. (Paris), 1949, **133**, 299-301.
452. URBAIN (A.), NOUVEL (J.) et BULLIER (P.). — Pseudotuberculose du Lion.
Bull. Acad. vet. Fr., 1944, **17**, 333-336.
453. VALLÉE (A.). — Action de la streptomycine dans la pseudotuberculose expérimentale du cobaye.
Ann. Inst. Pasteur, 1950, **78**, 555-557.
454. VAUTRIN (A.). — Contribution à l'étude de la pseudotuberculose du lièvre.
Thèse, Paris, Imprimerie R. Foulon, 1949.
455. VEDDER (A.). — Variability of *Bacillus pseudotuberculosis* in rodents.
Ned. T. Hyg. Microbiol. Serol., 1931, **6**, 213-232.
456. VERGE (J.) et PLACIDI (L.). — Pseudotuberculose chez le singe.
C. R. Soc. Biol., 1942, **136**, 483-484.
457. VERGE (J.), GORET (P.), VUILLAUME (P.) et RUCHOT (F.). — Un cas de pseudotuberculose chez le chat.
Bull. Acad. vet. Fr., 1937, **10**, 41-45.
458. VINCENT (E.) et DARSY (F.). — Adénite ileo mesentérique à *Pasteurella pseudotuberculosis*.
Arch. Mal. Appar. dig., 1961, **50**, 562-564.
459. VINCENZI (L.). — Zur Kulturellen Untersuchung zweier *Pseudotuberkulosen* bazillen (*B. Pfeiffer* und *B. opale agliaeco*, Vincenzi), der Nagetiere.
Zbl. Bakt I Abt. Orig., 1909, **50**, 2-5.
460. VINZENT (R.). — Le bacille de l'adénite cervicale bénigne du cobaye.
Ann. Inst. Pasteur, 1928, **42**, 529-541.
461. VORTTEL (V.), JINDRAK (K.) et VYMOLA (F.). — Zur Aetiologie der Lymphadenitis mesenterialis.
Virchows. Arch. path. Anat., 1958, **331**, 631-640.
462. VORTTEL (V.), JYNDRAK (K.) et VYMOLA (F.). — *Pasteurella lymphadenitis mesenterialis*.
Cas. Lék. Cesk., 1959, **98**, 1377-1381.

463. VOURLOUD. — Action de quelques bactéries sur les hydrates de carbone et le lait tournesolé.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1908, **45**, 194.
464. WATSON (W.-A.) et HUNTER (D.). — The isolation of *Pasteurella pseudotuberculosis* from an ovine foetus.
Vet. Rec., 1960, **72**, 770.
465. WEITZENBERG (R.). — Ueber die Beweglichkeit des *Bact. pseudotuberculosis rodentium* (A. Pfeiffer).
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1935, **133**, 343-357.
466. WELTMANN (O.) et FISCHER (R.). — Nachweis des Bacterium des Pseudotuberculose der Nagetiere in einen Fall von Otitis media chronica suppurativa.
Z. Hyg., 1914, **78**, 447.
467. WILSON (G.-S.) et MILES (A.-A.). — Topley and Wilson's principles of bacteriology and immunity.
2 vol., 4^e édit. Edw. Arnold and Cie, Londres, 1955.
468. WOLFF (R.). — Ueber Erfahrungen mit der Geisselfärbung nach Leifson.
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1956, **166**, 392-402.
469. WORONOFF (A.) et SINEFF (A.). — Zur pathologischen Anatomie und Bakteriologie der bacillären Pseudotuberkulose.
Zbl. allg. Path. path. and Anat., 1897, **8**, 622.
Zbl. Bakt., 1897, **22**, 614-615.
470. WRAMBY (G.) et FREDRICSON (M.). — Ett fall av pseudotuberculos hos svin.
Skand. vet. tidskr., 1941, **31**, 590.
471. WREDE. — Ueber pseudotuberkulose bacillen beim Menschen.
Beitr. path. Anat., 1902, **32**, 526.
472. X... — L'action déconcertante de l'Auréomycine sur « *Pasteurella pseudotuberculosis* ».
Suppl. Sem. Hôp. Paris, n° 6, 1961.
473. ZACHOROWSKI (T.). — Obserwacje nad przebiegiem gruźlicy rzekomej gryzoni laboratoryjnych ze szczególnym uwzględnieniem czynników sprzyjających powstawaniu enzoocji.
Bull. Inst. Mar. trop. Med. Gdansk, 1952, **4**, 165-167.
474. ZAGARI. — Sulla così detta « tuberculosi zooglica » o « pseudotuberculosi » (Lavori dei congressi di medicina interna. Secondo congresso tenuto in Roma nell' Ottobre 1889, Roma (Ediz. Vallardi), 1889.
Zbl. Bakt., 1890, **8**, 208-209.
475. ZLATOGOROFF (S.-J.). — Zur Morphologie und Biologie des Mikroben der Bubonenpest und des Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere (*Bac. pseudotuberculosis rodentium* Pf.).
Zbl. Bakt. I Abt. Orig., 1904, **37**, 345-353, 513-526, 654-666.
476. ZLATOGOROFF (S.-I.) et MOGHILEWSKAJA (B.-I.). — Constitution des cultures du *B. pseudotuberculosis rodentium*, leur variabilité et leur parenté avec le *B. pestis*.
C. R. Soc. Biol., 1928, **99**, 506-507.
477. ZLATOGOROFF (S.-I.) et MOGHILEWSKAJA (B.-I.). — Sur *Bacillus pseudotuberculosis rodentium*.
C. R. 1^{er} Congrès antipesteux de l'U.R.S.S., p. 484.

478. ZSCHOKKE (W.) et SAXER (E.). — Ein Fall von Pseudotuberkulose beim
sumpl. ber.
Schweiz. Arch. Tierheilk, 1932, **74**, 446.
479. ZWART (P.) et POELMA (F.-G.). — Pseudotuberculosis in a fallow-deer.
T. Diergeneesk, 1959, **84**, 945-946.

Addendum.

- EDELHOFF (J.). — [On accessing reticular appendicitis like mesenteric
Lymphadenitis (Masshoff)].
Kinderaerztl. Prax., 1961, **29**, 95-105.
- SVEC (V.). — [Recherches expérimentales avec *Pasteurella pseudotuber-*
culosis sur l'œil du Lapin].
Cesk. Oftal., 1961, **17**, 220-227.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
<i>Première Partie: CARACTÈRES BACTÉRIOLOGIQUES</i>	5
I — <i>Nomenclature et systématique</i>	7
II — <i>Morphologie</i>	9
III — <i>Propriétés culturales</i>	15
A — Conditions d'incubation	15
B — Les milieux de culture	16
IV — <i>Caractères biochimiques</i>	21
1° Action sur les glucides	21
2° Pouvoir protéolytique	22
3° Uréase	22
4° Propriétés biochimiques diverses	22
V — <i>Résistance aux agents physiques et chimiques</i> ...	25
1° Action des agents physiques	25
2° Action des antiseptiques	26
3° Action des sulfamides et des antibiotiques ...	27
VI — <i>Les toxines de C. pseudotuberculosis</i>	31
VII — <i>Etude antigénique</i>	36
A — Les antigènes	36
a) Les différents antigènes	36
b) Les types sérologiques	38
B — Les anticorps	41
a) Les agglutinines	41
b) Les précipitines	45
c) Les sensibilisatrices	46

	Pages
C — Les relations antigéniques	47
a) Entre les différents types de <i>C. pseudotuberculosis</i>	47
b) Avec les autres membres de la famille des Parvobacteriaceae	48
c) Vis-à-vis des Salmonella.....	52
VIII — <i>Le pouvoir allergisant</i>	54
1° Les travaux des autres auteurs sur la mise en évidence de l'allergie	55
2° Nos travaux personnels	59
A — Base ayant présidé au choix de notre antigène	59
B — Technique de préparation	60
C — Etude de notre antigène chez l'animal	62
D — Etude de notre antigène chez l'Homme ...	67
<i>Deuxième partie: POUVOIR PATHOGÈNE</i>	69
I — <i>Pouvoir pathogène chez l'animal</i>	72
A — Maladie spontanée	72
B — Pouvoir pathogène expérimental	82
C — Les lésions chez l'animal	85
II — <i>Pouvoir pathogène chez l'Homme</i>	86
A — Formes cliniques	86
1° Forme septicémique	86
2° Forme pseudo-appendiculaire. L'adénite mésentérique	95
3° Forme entéritique	104
4° Formes localisées	106
B — Aspects anatomo-pathologiques	107
1° L'adénite mésentérique	107
2° L'appendice et l'intestin	110
3° Les autres viscères	111
III — <i>Epidémiologie</i>	113
1° Source de contagion. L'origine serait animale.	113
2° Modes de pénétration	116

	Pages
3° Insectes vecteurs	118
4° Répartition géographique. Fréquence	118
5° Saisons	119
6° Influence du milieu	120
7° Influence de l'âge et du sexe	120
8° Facteurs intestinaux	121
9° Formes familiales. Formes inapparentes. Por- teurs sains	122
IV — <i>Prévention du pouvoir pathogène: La vaccination.</i>	125
V — <i>Traitement des infections à C. pseudotuberculosis.</i>	130
Troisième partie: DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	133
I — <i>Diagnostic bactériologique</i>	136
A — Les prélèvements	136
B — L'examen direct	138
C — La culture	138
D — L'identification	139
E — Détermination du type antigénique	150
F — Pouvoir pathogène expérimental	151
II — <i>L'examen anatomo-pathologique</i>	153
III — <i>Anticorps humoraux</i>	154
1° La recherche des agglutinines	154
2° La recherche des sensibilisatrices	158
3° La recherche des précipitines	159
IV — <i>La recherche de l'allergie</i>	160
CONCLUSIONS	162
BIBLIOGRAPHIE	164

Imprimerie Georges Thomas-Nancy.

Dépôt légal IV-1961 - N° 573

